

Farmacotherapeutische richtlijn Polymyalgia rheumatica

H. Folmer

Inleiding

Polymyalgia rheumatica (PMR) is een inflammatoire aandoening die wordt gekenmerkt door pijn en stijfheid in de schouder- en heupgordel en een duidelijke verhoging van de bezinkingssnelheid (BSE). PMR is een aandoening die in hetzelfde ziektespectrum valt als arteriitis temporalis. De klachten zijn vaak specifiek en daardoor is er een uitgebreide differentiaaldiagnose. De diagnose wordt doorgaans per exclusionem gesteld.

Achtergronden

Etiologie

De etiologie en pathogenese van PMR zijn voorsnog niet opgehelderd. Pro-inflammatoire cytokinen spelen hierbij een belangrijke intermediaire rol.¹

Epidemiologie

Doordat de ICPC-code van PMR onder de verzamelcode L99 valt, zijn aan de Tweede Nationale Studie geen goede epidemiologische gegevens over de Nederlandse situatie te ontleen. De CMR laat in de huisartsenpraktijk voor PMR en arteriitis temporalis (hebben dezelfde code) de volgende cijfers zien: incidentie (per jaar) en prevalentie bij mannen 0,2 respectievelijk 0,7% en bij vrouwen 0,7 respectievelijk 2,3%. De aandoening komt dus bij vrouwen veel vaker voor dan bij mannen. De totale incidentie en prevalentie zijn in de leeftijdscategorie 45 tot 65 jaar 0,3 respectievelijk 0,6%; in de leeftijdscategorie 65 tot 75 jaar 2,6 respectievelijk 7,5% en vanaf 75 jaar 3,6 respectievelijk 15,8%.

Elders gepubliceerde incidenties van PMR lopen uiteen van 13 tot 68 per 100.000 personen per jaar in de open populatie (dat is circa 0,3-1,7 per normhuisartsenpraktijk). PMR komt nauwelijks voor bij mensen jonger dan 50 jaar. Om onduidelijke redenen komt PMR in Noord-Europa vaker voor dan in Zuid-Europa.

Bij 15 tot 20% van de mensen met PMR komt ook (met biopsie bewezen) *arteriitis temporalis* voor. Omgekeerd ziet men bij 40 tot 60% van de patiënten met *arteriitis temporalis* of reuscelariteriitis verschijnselen van PMR. Omdat *arteriitis temporalis* een diagnose is

met mogelijk ernstige complicaties, is het voor de huisarts extra belangrijk dit ziektebeeld te herkennen. Daarom volgt in de paragraaf *Diagnostiek* een korte bespreking van dit beeld.

Diagnostiek (klinisch beeld)

Anamnese

De belangrijkste anamnesticke kenmerken van PMR zijn klachten van pijn en stijfheid in de schoudergordel (bij 70 tot 95% van de patiënten) en in de heupgordel (bij 50 tot 70% van de patiënten), die vaak langer duren dan een maand. Kenmerkend is ook ochtendstijfheid die langer duurt dan 60 minuten. Vaak is er nachtelijke pijn en heeft de patiënt moeite met uit bed komen (door pijn en stijfheid). De pijn is meestal symmetrisch, neemt toe bij beweging en heeft een negatieve invloed op het uitvoeren van de dagelijkse bezigheden (zoals wassen, aankleden, haar kammen). Daarnaast is er bij ongeveer 30% van de patiënten sprake van systemische verschijnselen, zoals algemene malaise, vermoeidheid, anorexie, gewichtsverlies of (subfebrile) koorts. Ook kan pijn in ellebogen en knieën optreden. Het begin kan acuut (binnen één dag klachten) en hevig zijn, of er is sprake van een geleidelijk ontstaan met meer systemische verschijnselen.²

Onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek vindt men vaak drukpijn in de weke delen van schouders en bovenarmen en bewegingsbeperkingen in schouders en nek, zowel bij passief bewegingsonderzoek als bij actief bewegen door de patiënt. Deze beperkingen zijn meestal het gevolg van pijn. Ook de heupen kunnen beperkt beweeglijk zijn door pijn. Soms is er sprake van milde en voorbijgaande niet-erosieve artritis van één of enkele meer distale gewrichten, zoals knie, elleboog, enkel, pols en/of metacarpofalangeale gewrichten.

Aanvullend onderzoek

Voor PMR zijn helaas geen specifieke diagnostische tests beschikbaar. Bij laboratoriumonderzoek valt meestal een duidelijke verhoging van de BSE op. Bij meer dan 80% van de PMR-patiënten is de BSE >40 mm/eerste uur; bij uitzondering is de BSE normaal. Daarnaast is er vaak sprake van een normocytair anemie die uiteinde-

lijk microcytair kan worden: het beeld van bloedarmoede bij chronische ziekte. Ook lichte leverfunctiestoornissen kunnen voorkomen.³

De *diagnostische criteria* van PMR kunnen als volgt worden samengevat:

- pijn en stijfheid in de schouder- en heupgordel (meestal >1 maand);
- leeftijd >50 jaar;
- ochtendstijfheid >1 uur;
- BSE >40 mm/uur;
- een snelle vermindering (binnen drie dagen) van klachten en een verlaging van de BSE op prednison (10-20 mg dd);
- exclusie van andere mogelijke aandoeningen.

Differentiaaldiagnose

Omdat het klinische beeld van PMR niet altijd kenmerkend is, is de differentiaaldiagnose zeer uitgebreid. De klinisch meest relevante diagnoses betreffen maligniteiten.⁴

Arteriitis temporalis

Arteriitis temporalis kenmerkt zich door (soms hevige) hoofdpijn (als nieuwe klacht!) met een sterke verhoging van de BSE (vaak >50 mm/eerste uur). De hoofdpijn is meestal temporaal gelokaliseerd, maar kan overal in het hoofd voorkomen. Het beeld kan (door ontstane vaatvernauwingen) gepaard gaan met klachten van kaakclaudicatie, of soms met claudicatielichtheden in de armen. Ook kan een acute visusdaling optreden, meestal 's morgens bij het opstaan. Soms gaat dit weer over (amaurosis fugax), maar bij 15 tot 20% van de patiënten is het visusverlies door infarcering blijvend. Verder kunnen vaatvernauwingen in het stroomgebied van de carotiden (met het risico van TIA of CVA), coronairinsufficiëntie, koorts en algemene malaise voorkomen.⁵

Bij onderzoek kan men temporaal en soms occipitaal of faciaal gezwollen en drukpijnlijke arteriën aantreffen. Gezien de ernstige en irreversibele complicaties die kunnen optreden, is een spoedverwijzing naar een

In deze farmacotherapeutische richtlijn zijn de gegevens in de paragrafen 'Achtergronden' en 'Diagnostiek' voornamelijk ontleend aan bestaande richtlijnen, overzichtsartikelen en leerboeken. Het farmacotherapeutisch beleid is zo veel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek (systematische reviews en RCT's).

Auteursgegevens

H. Folmer, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG.

reumatoloog (of eventueel een internist) geïndiceerd. Daarom worden in deze richtlijn het nader onderzoek bij en de behandeling van dit ziektebeeld niet verder besproken.

Een acute visusdaling is een ernstig signaal waarvoor onmiddellijke behandeling vereist is.

Beleid

Alleen bij zekerheid over de diagnose PMR (dus bij een zeer kenmerkend klinisch beeld of bij een recidief van een eerder gediagnosticeerde PMR) kan de huisarts de patiënt zelf gaan behandelen. In alle andere gevallen is het verstandiger de patiënt te verwijzen. Zo wordt bijvoorbeeld aanbevolen een patiënt van 50 à 60 jaar met een eerste klachtenepisode te verwijzen.

Bij behandeling in de eerste lijn moet de huisarts zich ervan bewust zijn dat langdurige medicamenteuze therapie (met een oraal corticosteroïd) nodig is, met de daarbij noodzakelijke controles op eventuele bijwerkingen/complicaties van de aandoening en van de medicatie.

Medicamenteuze behandeling⁶

In de diagnostische fase kan eventueel een NSAID worden voorgeschreven. Na het stellen van de diagnose is een oraal corticosteroïd geïndiceerd.

Het starten met een matige dosis prednis(ol)on (15 mg/dag) is bijna altijd succesvol en resulteert in een snelle vermindering van de klachten (binnen enkele dagen!) en een snelle daling van de BSE-waarden. Voorheen werden wel hogere startdoserings gebruikt, maar die zijn slechts zelden nodig. Hierna kan de dosering geleidelijk worden verlaagd op geleide van de klachten en de BSE-waarden. Daarvoor zijn diverse afbouwschema's ontworpen die berusten op klinische ervaring en consensus.

Een praktisch goed bruikbaar behandelingschema luidt als volgt:

- Start met prednis(ol)on 15 mg/dag gedurende een maand, of tot de klachten verdwenen zijn en de BSE normaal is.
- Verlaag vervolgens iedere 2 à 4 weken de dagdosering met 2,5 mg tot een dagelijkse dosering van 10 mg is bereikt.
- Verminder daarna de dagdosering iedere 4 à 6 weken met 1 mg/dag tot 5 mg/dag; vervolgens iedere 6 à 8 weken met 1 mg/dag, totdat de behandeling kan worden gestaakt.

Bij veel patiënten zal op basis van de klachten en symptomen blijken dat dit afbouwschema iets te snel gaat. Verhoog bij het terugkeren van de klachten en symptomen of bij het oplopen van de BSE de dagdose-

ring weer met 2,5 of met 5 mg.

Bij langdurig gebruik van deze relatief lage doseringen orale corticosteroïden neemt het risico op een osteoporotische botfractuur toe. Daarom moet tevens een adequate medicamenteuze osteoporoseprofyaxe worden voorgeschreven (zie NHG-Standaard Osteoporose).⁷

Controle

Er zijn responscriteria ontwikkeld voor het controleren van de ziekteactiviteit van PMR. Deze responscriteria zijn: mate van ervaren pijn c.q. pijnvermindering, duur van de ochtendstijfheid, mogelijkheid om de armen gestrekt te heffen, BSE-waarde en de globale inschatting van ziekteactiviteit door de arts. Het eerste criterium is obligaat; bij een goede respons ziet men een verbetering van ten minste drie van de laatste vier criteria. Heroverweeg de diagnose (en verwijs) als er binnen een week geen duidelijke respons is.

Prognose en beloop⁸

De prognose van PMR is in het algemeen goed. Bij ongeveer de helft van de patiënten met PMR kan de behandeling na één jaar worden gestopt; 30% heeft langer dan twee jaar behandeling nodig.

Exacerbaties komen meestal voor bij het te snel afbouwen van prednis(ol)on. Bij ongeveer één op de drie patiënten komt een spontane exacerbatie voor, vooral in de eerste twee jaar.

Belangrijk in het beloop van de behandeling zijn de bijwerkingen van prednis(ol)on die afhankelijk zijn van de dosering en de gebruiksduur. Vooral ouderen lopen meer risico. Zowel de arts als de patiënt moeten hierop alert zijn.

Verwijzen

Verwijzing naar de reumatoloog is noodzakelijk bij elke twijfel over de diagnose en bij elke atypische presentatie, zoals het meedoen van distale gewrichten. Tevens is tijdige verwijzing voor nader onderzoek aangewezen als er na een week onvoldoende reactie is op de behandeling met prednis(ol)on.

Bij aanwijzingen voor of bij het vermoeden van arteriitis temporalis is altijd een spoedverwijzing voor nadere diagnostiek en behandeling geïndiceerd.

Totstandkoming

Op de concepttekst van de Farmacotherapeutische richtlijn Polymyalgia rheumatica is commentaar geleverd door de volgende referenten: College voor zorgverzekeringen (CVZ), Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAP), dr. J.W.G. Jacobs (reumatoloog, Utrecht) en dr. T.L. Jansen (reumatoloog, Leeuwarden). Vermelding

als referent betekent overigens niet dat de referent de richtlijn inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In september 2006 werd de concepttekst met enkele wijzigingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

Literatuur

- Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
- Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC, Bolhuis AP, Van der Spoel OP, Van Keimpema JC, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.
- Frearson R, Cassidy T, Newton J. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: evidence and guidelines for diagnosis and management in older people. *Age Ageing* 2003;32:370-4.
- Gran JT. Current therapy of polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 1999;28:269-72.
- Leeb BF, Bird HA, Neshor G, Andel I, Hueber W, Logar D, et al. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1189-94.
- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-71.
- Swannell AJ. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: diagnosis and management. *BMJ* 1997;314:1329-32.
- Vos PA, Bijlsma JW, Derksen RH. Polymyalgia rheumatica and arteriitis temporalis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1932-7.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-15.

Noot 1

Voor de gegevens over de etiologie en epidemiologie is gebruikgemaakt van de overzichtsartikelen van Frearson, Salvariani, Swannell en Weyand [Frearson 2003, Salvarani 2002, Swannell 1997, Weyand 2003]. De gegevens uit de Continue MorbiditeitsRegistratie (CMR) te Nijmegen zijn aangereikt door prof.dr. W. van den Bosch.

Noot 2

Voor de beschrijving van de diagnose en het diagnostisch proces is gebruikgemaakt van de overzichtsartikelen van Frearson, Salvarani en Vos [Frearson 2003, Salvarani 2002, Vos 2005].

Noot 3

Over de wetenschappelijk onderbouwing van diagnostische procedures is geen specifieke onderzoeksliteratuur beschikbaar. Hiervoor bestaat dus geen 'gouden standaard'. Aanvullende diagnostiek wordt vooral verricht om andere mogelijk ernstige aandoeningen uit te sluiten (zie noot 4).

In de praktijk bestaat de diagnostiek – deels in de tweede lijn – uit het volgende:

- anamnese (zie hierboven);
- volledig lichamelijk onderzoek, in het bijzonder intern (let vooral op hart, mammae en prostaat), reumatologisch (gewrichten, slijmvlies) en neurologisch;
- laboratoriumonderzoek: BSE, bloedbeeld, lever- en nierfunctiewaarden; op indicatie ook:

- CK, totaal eiwit, TSH, paraproteïnescreening, urinescreening, reumafactor, anti-CCP en PSA;
- röntgenonderzoek van de thorax;
 - op indicatie: röntgenonderzoek van nek of schouders en/of heupen (artrose);
 - op indicatie: echo van de buik (lever, nieren, para-aortale klieren);
 - op indicatie: biopsie van de arteria temporalis.

Noot 4

Door het vaak specifieke klachtenpatroon van PMR is de differentiaaldiagnose zeer uitgebreid [Frearson 2003, Leeb 2003, Salvarani 2002, Vos 2005], waarbij aan de volgende mogelijkheden moet worden gedacht.

- *In en rond het skelet*: beginnende reumatoïde artritis; capsulitis, tendinitis, rotator cuff-problemen van de schouder; artrose van de schouder, artrose/spondylose van de nek; spondylartritis (M. Bechterew); osteoporose; recidiverende symmetrische synovitis met 'pitting'-type oedeem, (poly)myositis en fibromyalgie met tegelijkertijd verhoogde BSE.
- (Para)neoplastisch: zoals bij multipole myeloom, diverse carcinomen en metastasen.
- *Infectieus*: virale infectie, tuberculose, bacteriële endocarditis.
- *Overig*: hypothyreoïdie, SLE, polyarteriitis nodosa, syndroom van Sjögren, ziekte van Parkinson.

Noot 5

Voor de beschrijving van het klinische beeld van arteriitis temporalis is gebruikgemaakt van de artikelen van Salvarani, Weyand en Swannell [Salvarani 2002, Weyand 2003, Swannell 1997].

Noot 6

Voor de medicamenteuze behandeling van PMR is gebruikgemaakt van de overzichtsartikelen van Frearson, Gran, Swannell en Vos [Frearson 2003, Swannell 1997, Gran 1999, Vos 2005].

De *farmacotherapie* kan bestaan uit:

- NSAID's (zijn werkzaam bij het verminderen van de klachten van pijn en stijfheid);
- orale glucocorticosteroiden (prednison, prednisonol).

De effectiviteit van orale corticosteroiden berust op klinische ervaring en op observationele onderzoeken. Er wordt verondersteld dat prednison de aanmaak van inflammatoire cytokinen snel afremt en dat daardoor de acutefasereacties snel afnemen. De voorheen vaak voorgeschreven hoge dosering (30-40 mg prednison) is niet nodig. Uit ervaring blijkt een lagere startdosering (15-20 mg) voldoende te zijn.

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gevonden met een onderbouwing van een behandelingschema met een optimaal afbouwstramien van prednis(ol)on. Wel is gebleken dat het om de dag geven van een dubbele dagdosis minder effectief

is dan een dagelijkse dosering [Vos 2005].

Er is één onderzoek gevonden waarin prednison-behandeling werd vergeleken met een combinatie van prednison en methotrexaat. Gebleken is dat methotrexaat een steroïdsparend effect kan hebben, met een iets beter klinisch resultaat [Caporali 2004]. Deze combinatiebehandeling wordt in de eerste lijn niet aanbevolen omdat methotrexaat vanwege de mogelijke bijwerkingen niet als een eerstelijnsmiddel kan worden beschouwd.

Noot 7

Uit een uitgebreid literatuuronderzoek bleek bij langdurig gebruik van lage doseringen (<10 mg) orale corticosteroiden door patiënten met reumatoïde artritis het risico op een osteoporotische botfractuur verdubbeld te zijn [Da Silva 2006]. Daarom moet tevens een adequate medicamenteuze osteoporoseprofyaxe (met bisfosfonaten) worden voorgeschreven bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen ouder dan 70 jaar. Zie de NHG-Standaard Osteoporose voor preventie van door corticosteroiden geïnduceerde osteoporose [Elders 2005].

Noot 8

Voor de prognose, het beloop en de controle is gebruikgemaakt van de artikelen van Frearson, Leeb, Salvarani en Vos [Frearson 2003, Leeb 2003, Salvarani 2002, Vos 2005].

NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Intertrigo

LW Draijer, H Folmer

Inleiding

Intertrigo of 'smetten' is een inflammatoire huidaandoening die is gelokaliseerd in huidplooien. Voorkeursplaatsen zijn de huidplooien onder de borsten, in de liezen en tussen de tenen. De huidaandoening is te herkennen aan (nattend) erytheem in de huidplooien, waarbij soms ook fissuren en erosies voorkomen. Vaak zijn er geen klachten, hoewel jeuk, branderige pijn en een onaangename geur aanwezig kunnen zijn.¹

Achtergronden

Epidemiologie

De incidentie van intertrigo is niet precies bekend. Intertrigo valt in de ICPC-codering onder S88 'Contacteczeem/ander eczeem' en S75.3 'Moniliasis/candidiasis'. De incidentie hiervan is in de huisartsenpraktijk respectievelijk 26,4 per 1000 en 5,3 per 1000 patiënten per jaar.²

Etiologie

Intertrigo wordt waarschijnlijk veroorzaakt

Auteursgegevens

L.W. Draijer, huisarts en wetenschappelijk medewerker; H. Folmer, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG.

door een combinatie van wrijving, warmte en vocht. Bevorderende factoren zijn adipositas, overmatige transpiratie, incontinentie, onvoldoende hygiëne en strak zittende kleding. Een secundaire infectie met bacteriën (onder andere *Staphylococcus aureus*, streptokokken en *Corynebacterium minutissimum*) of schimmels kan intertrigo verergeren. Het onderscheid tussen 'primaire' intertrigo en een (secundaire) mycotische of bacteriële infectie in de huidplooi kan lastig zijn.³

Diagnostiek en differentiaaldiagnose

Intertrigo is te herkennen aan de klinische kenmerken zoals genoemd in de inleiding. Voor de differentiaaldiagnose moet vooral worden gedacht aan een (secundaire) schimmel- of bacteriële infectie.

Een schimmelinfectie is waarschijnlijker bij de aanwezigheid van een felrood, scherp begrensd erytheem met randschilfering en satellietlaesies. Een stafylokokken- of streptokokkeninfectie veroorzaakt een crusteuze, pussende en soms riekende felrode laesie. Bij een infectie met *C. minutissimum* (erythrasma) kan het erytheem bruin van kleur zijn, met een lichte diffuse schilfering.

Andere oorzaken van intertrigineus gelokaliseerde huidafwijkingen zijn seborroïsch eczeem (roodheid met dikke, gele en vet-

tige schilfering) en psoriasis inversa (in huidplooien doorgaans geen schilfering, vaak meer verheven, meestal elders ook erupties).

Beleid

Preventie en niet-medicamenteuze adviezen⁴

- Vermijd factoren die maceratie van de huid bevorderen, zoals warmte, vocht en wrijving.
- Was de huidplooien eenmaal daags (gebruik bij voorkeur weinig zeep); maak de aangedane huidplooien daarna goed droog.
- Draag bij voorkeur katoenen ondergoed en ruimzittende kleding en verschoon de kleding regelmatig.
- Adviseer bij hevige intertrigo met een sterk nattend aspect vochtige verbanden indien het gebruik van verband praktisch gezien mogelijk is (blijft soms slecht zitten). Hiervoor kan *scheurlinnen* of *Engels*

In deze farmacotherapeutische richtlijn zijn de gegevens in de paragrafen 'Achtergronden' en 'Diagnostiek' voornamelijk ontleend aan bestaande richtlijnen, overzichtsartikelen en leerboeken. Het farmacotherapeutisch beleid is zo veel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek (systematische reviews en RCT's).