“Behandeling van polymyalgia rheumatica” – Adaptatie Duodecim-richtlijn ‘polymyalgia rheumatica’ aan de Belgische zorgcontext

Laura Andries, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Dr. Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2018 – 2020

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Inleiding

In deze masterproef worden de aanbevelingen van de door de Finse artsenbeweging Duodecim ontwikkelde richtlijn betreffende polymyalgia rheumatica (PMR) aangepast aan de Belgische zorgcontext. Dit gebeurde samen met collega auteur Els Robijns. Waar zij zich toelegde op de diagnose van PMR, zal deze masterproef zich toespitsen op de behandeling ervan. De aangepaste aanbevelingen worden teruggekoppeld naar de dagelijkse praktijk en uiteindelijk gepubliceerd op de database van EBPracticeNet waardoor ze beschikbaar worden voor alle huisartsen.

Methode

Om de Duodecim-richtlijn inzake PMR aan te passen werd gebruik gemaakt van een procedure die gebaseerd is op de 'Adapte Manual and Resource Kit', een internationaal aanvaard instrument dat gebruikt wordt om bestaande richtlijnen en aanbevelingen aan te passen aan de lokale context. Dit adaptatieproces start met een screeningsfase waarin op basis van 2 klinische vragen via een systematische zoektocht op zoek werd gegaan naar bestaande richtlijnen. De gevonden richtlijnen werden vervolgens gewaardeerd op basis van AGREE II waarbij de onderliggende evidentie van de aanbevelingen in de gevonden richtlijnen werd nagegaan. In de daaropvolgende adaptatiefase werden de bestaande aanbevelingen waar nodig aangepast waarna in de implementatiefase de geadapteerde aanbevelingen getoetst werden aan de dagelijkse praktijk. Initieel werden de helderheid en de toepasbaarheid ervan beoordeeld door middel van een van peer review bij 21 huisartsen in opleiding en 2 stage coördinatoren, vervolgens door semigestructureerde interviews bij 5 huisartsen, 2 patiënten en 1 reumatoloog.

Resultaten

De resultaten bekomen uit de screenings- en adaptatiefase werden zorgvuldig opgelijst in een matrix. Uiteindelijk werden de aanbevelingen van de Duodecim-richtlijnen geadapteerd aan de hand van de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative*. Dit resulteerde in 5 aanbevelingen geformuleerd rond de medicamenteuze en de niet-medicamenteuze aanpak van PMR, waarbij enkele kleine aanpassingen werden doorgevoerd ten opzichte van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Na een peer review waarbij 4 van de geadapteerde aanbevelingen als onvoldoende helder en 3 als onvoldoende toepasbaar werden bevonden, werden deze aanbevelingen waar nodig opnieuw aangepast. Vervolgens werden de aangepaste aanbevelingen voorgelegd aan artsen en patiënten die de aanbevelingen grotendeels goed bevonden, maar verscheidene bemerkingen hadden.

Discussie

De resultaten van de peer reviews en de interviews tonen aan dat het gebruik van corticosteroïden als hoeksteen van de behandeling van PMR wordt onderschreven. Over de tijdelijkheid van de behandeling lijkt ook overeenstemming te zijn tussen de geïnterviewde artsen: deze dient, waar mogelijk, best op een bepaald moment stopgezet te worden. Over de opstartdosis en de afbouw van de corticosteroïden lijkt er tussen de bevraagde artsen heel wat minder consensus te bestaan. Er is bijgevolg nood aan aanvullend onderzoek voor een beter onderbouwd behandelingsplan. De resultaten van zowel de peer review als van de interviews wijzen erop dat voor de associatie van methotrexaat of azathioprine aan corticosteroïden beter doorverwezen wordt naar tweede en derde lijn. Kinesitherapie lijkt op basis van de resultaten van de bevragingen een plaats te kunnen hebben in de behandeling van een subpopulatie patiënten met PMR.

Inhoud

Abstract 3
Inleiding 3
Methode 3
Resultaten 3
Discussie 3
Inhoud 4
Inleiding 6
Dankwoord 6
Onderzoeksmethode 7
Fase 1: Screeningsfase 7
Stap 1: Scope van de aanbevelingen ter adaptatie en opstelling PICO's/PIPOH's 7
Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 7
Stap 3: Screening gevonden richtlijnen 7
Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen 7
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8
Stap 6: Nazicht door leescommissie 9
Fase 2: Adaptatiefase 9
Stap 7: Opmaak eerste versie 9
Fase 3: Implementatiefase 9
Stap 8: Peer review 9
Stap 9: Formulering van praktijkconsensus 9
Resultaten 10
Fase 1: Screeningsfase 10
Stap 1: Scope van de aanbevelingen ter adaptatie en opstelling PICO's/PIPOH's 10
Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 11
Stap 3: Screening gevonden richtlijnen 12

Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen 12
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 18
Stap 6: Nazicht door leescommissie 18
Fase 2: Adaptatiefase 18
Stap 7: Opmaak eerste versie 18
Fase 3: Implementatiefase 19
Stap 8: Peer review 19
Stap 9: Formulering van praktijkconsensus 21
Discussie 26
Sterktes en zwaktes 27
Besluit 28
Referenties 29
Bijlagen 32
Bijlage 1: Onderzoeksprotocol voor aanvraag advies ethisch comité 32
Bijlage 2: Advies ethisch comité 46
Bijlage 3: Informatiebrief 48

Inleiding

Door het aanpassen van een Duodecim-richtlijn hoop ik op een zinvolle manier een steentje te kunnen bijdragen aan de geneeskunde van de toekomst. Het resultaat zal mogelijks een invloed hebben op de klinische praktijk: niet alleen op mijn praktijkvoeren, maar ook op het praktijkvoeren van andere artsen die de aangepaste richtlijn raadplegen.

De Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde een 1000-tal evidence based medicine richtlijnen die elk aanbevelingen voor de praktijk omvatten. In vele gevallen zijn deze aanbevelingen inhoudelijk juist en in overeenstemming met de Belgische praktijk of context. In sommige gevallen is er echter een herziening van de richtlijn noodzakelijk. Duodecim-richtlijnen die door de redactie van EBPracticeNet een negatieve beoordeling krijgen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context worden verder doorverwezen voor herziening. Vanaf 2012 worden deze richtlijnen aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit' stapsgewijs aangepast aan de Belgische situatie door HAIO's(1). De aangepaste Duodecim-richtlijnen worden teruggekoppeld naar de dagelijkse praktijk en uiteindelijk gepubliceerd op de database van EBPracticeNet waardoor ze beschikbaar worden voor alle huisartsen(2). Het updaten van een richtlijn zorgt voor een veiligere, effectievere en efficiëntere zorg. Omdat in dit traject wordt gepoogd de aanbevelingen zo goed mogelijk aan te passen aan de Belgische context, zal de informatie verstrekt in de richtlijn ook meer op maat zijn van de patiënten in België.

In deze masterproef wordt de Duodecim-richtlijn betreffende polymyalgia rheumatica (PMR) aangepast aan de Belgische zorgcontext. Dit gebeurde samen met collega auteur Els Robijns. Waar zij zich toelegde op de diagnose van PMR, zal deze masterproef zich toespitsen op de behandeling ervan.

PMR is een minder prevalente aandoening met een moeilijke diagnose. Een uitdagend onderwerp, maar daarom zeker niet minder interessant. Gezien de impact van de klachten en de verhoogde incidentie van arteritis temporalis bij patiënten met PMR, is PMR een aandoening die zeker niet over het hoofd gezien mag worden.

Het opstellen van deze masterproef was een zeer leerrijk proces waarbij ik de kans heb gekregen om te groeien in verschillende CanMEDS-rollen, onder andere als communicator, samenwerker en gezondheidsbevorderaar. Door de aanpassing van deze Duodecim-richtlijn heb ik daarenboven een beter begrip gekregen van de totstandkoming van richtlijnen.

Dankwoord

Graag wil ik mijn promotor Prof. Dr. Mieke Vermandere en de begeleiding van EBPracticeNet, in het bijzonder Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens bedanken voor hun begeleiding bij het tot stand brengen van deze masterproef. Verder wil ik de STACO's en HAIO's die deelnamen aan de peer review bedanken, alsook de huisartsen, reumatoloog en patiënten die deelnamen aan onze interviews voor hun inbreng. Tot slot wil ik mijn collega auteur Els Robijns bedanken voor de samenwerking en steun.

Onderzoeksmethode

De Duodecim-richtlijn inzake PMR wordt in deze masterproef geactualiseerd en aangepast aan de Belgische zorgcontext. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een procedure gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource Kit', een internationaal aanvaard instrument dat gebruikt wordt om bestaande richtlijnen en aanbevelingen aan te passen aan de lokale context(1). Dit proces omvat een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase.

Fase 1: Screeningsfase

In de screeningsfase wordt gezocht naar relevante richtlijnen die een antwoord geven op klinische vragen. Voor aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen wordt dan nagegaan of ze courant zijn, consistent zijn met het onderliggende bewijs en toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Op basis van de verworven informatie worden dan aanbevelingen geselecteerd voor elke klinische vraag.

Stap 1: Scope van de aanbevelingen ter adaptatie en opstelling PICO's/PIPOH's

In deze masterproef worden 2 subthema's van het thema behandeling onderzocht, namelijk de medicamenteuze behandeling en de niet-medicamenteuze behandeling. Hiervoor werden 2 klinische vragen opgesteld die waar nodig werden opgesplitst in meer specifieke onderzoeksvragen. Dit om een meer gerichte zoekstrategie te kunnen opbouwen naar welbepaalde interventies. Voor elke onderzoeksvraag werd een PIPOH opgesteld, om later makkelijker relevante zoektermen te definiëren. PIPOH staat voor:
Patiëntenpopulatie;
Interventie die onderzocht wordt;
Professionals waarvoor de richtlijn bedoeld is;
Outcome en relavante eindpunten;
Healthcare setting en context.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

Op basis van de klinische vragen werden Mesh termen gezocht die het best de klinische vragen omvatten. De in-en exclusiecriteria voor de richtlijnen werden eveneens beschreven, waarna een zoektocht plaatsvond naar bestaande richtlijnen in courante internationale medische databases en op Belgische medische websites.

Stap 3: Screening gevonden richtlijnen

Vooraleer een doorgedreven beoordeling van de gevonden richtlijnen plaatsvond, werd eerst nogmaals een screening uitgevoerd om na te gaan of de gevonden richtlijnen een antwoord boden op de gestelde klinische vragen. Enkel richtlijnen van voldoende hoge kwaliteit die mogelijks een antwoord gaven op de klinische vragen werden weerhouden.

Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen

Aan de hand van het AGREE II instrument werden de weerhouden richtlijnen verder geselecteerd(3). Vervolgens werd voor elke aanbeveling uit elke geselecteerde richtlijn afzonderlijk nagegaan of deze nog courant is, consistent is met het onderliggende bewijs en lokaal toepasbaar is.
Daarna werd er een samenvatting gemaakt van de onderliggende evidentie van de aanbeveling om zo een overzicht te verkrijgen van het belang van de aandoening en de gemeten uitkomst, de grootte van het effect, de voor- en nadelen van de aanbeveling, de mogelijke kosten, de voorkeuren en de waarden van de patiënten en de artsen. Op basis van dit overzicht werd

daarna een afweging gemaakt tussen deze factoren met het oog op een herformulering van de aanbevelingen.

Stap 4.1: Evaluatie richtlijnen met AGREE II

De weerhouden richtlijnen werden geëvalueerd aan de hand van het AGREE II instrument(3). Dit werd door mijn collega auteur en mij onafhankelijk van elkaar gedaan. We bespraken onze onafhankelijke evaluaties en uiteindelijk bereikten we onderling een consensus. Op basis hiervan werd opnieuw een kritische selectie gemaakt van de te weerhouden richtlijnen.

Stap 4.2: Inventarisatie inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag gebeurde er een inventarisatie van de aanbevelingen uit de weerhouden richtlijnen samen met het onderliggende bewijs en de gegeven graad van aanbeveling.

Stap 4.3: Waardering aanbevelingen op samenhang

Vervolgens werd de samenhang van elke aanbeveling beoordeeld.
Hierbij werd eerst de focus van de klinische vraag en de zoekstrategie van de bronrichtlijnen geëvalueerd. Dit gebeurde door de oorspronkelijke klinische vragen en zoekstrategieën in de weerhouden richtlijnen na te kijken.
Vervolgens werd de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de manier waarop de auteurs deze hebben samengevat en geïnterpreteerd nagekeken op basis van de evidentietabellen waarin het bewijs wordt samengevat en gerangschikt volgens het soort studie of op basis van de summary of findings tabellen waarin een samengevatte effectgrootte wordt gerapporteerd voor een welbepaalde interventie in een duidelijk omschreven populatie.
Tot slot werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbevelingen nagegaan.

Stap 4.4: Waardering aanbevelingen op courantheid

Om te voorkomen dat de richtlijnen gedateerd waren, werd de publicatiedatum van de gebruikte literatuur nagegaan. Vervolgens werd gezocht naar recentere informatie door informatie te zoeken die verscheen na de meest recente datum vermeld bij de zoekstrategie in de bronrichtlijn. Volgens de watervalprocedure werd eerst in de Cochrane database op zoek gegaan naar systematic reviews. Bij gebrek hieraan werd via MEDLINE een systematische zoektocht uitgevoerd op basis van de reeds opgestelde PIPOHs die werden omgezet in MESH termen.

Stap 4.5: Waardering aanbevelingen op toepasbaarheid

Tot slot werd ook nagegaan of de aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Hierbij werd nagegaan of de doelgroep in de bronrichtlijn overeenkomt met de Belgische patiëntengroep, of er voldoende rekening werd gehouden met de verwachtingen en voorkeuren van de patiënten en of de aanbeveling toepasbaar is in de Belgische praktijk.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van bovenvermelde waarderingen werd er een evaluatie uitgevoerd van alle aanbevelingen voor elke klinische vraag en de onderbouwing ervan. Er werd ook gecontroleerd welke aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Op basis van deze evaluatie werden aanbevelingen gesuggereerd voor elke klinische vraag. Deze kunnen ofwel rechtstreeks overgenomen worden uit de bronrichtlijn ofwel aangepast worden op basis van de verworven informatie.

De zelf geformuleerde aanbevelingen werden vergeleken met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn. Indien er verschillen waren die een invloed hebben op het klinisch handelen of het beleid werden wijzigingen voorgesteld.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

Als tussentijdse controle op het werkproces en de inhoud werd de matrix met de verzamelde gegevens uit stap 1 tot en met stap 5 ter nazicht voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticeNet.

Fase 2: Adaptatiefase

In de adaptatiefase werden waar nodig aangepaste aanbevelingen opgesteld. Aan elke aanbeveling werd een GRADE toegekend(4).

Stap 7: Opmaak eerste versie

De oorspronkelijke aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn werden vergeleken met de geselecteerde aanbevelingen uit de bronrichtlijnen. Indien deze overeenkwamen, werden de aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn behouden. Indien deze afweken, werden de aanbevelingen herschreven. Om van elke aanbeveling de kwaliteit van het onderliggende bewijs en de sterkte van de aanbeveling te duiden, werd aan elke aanbeveling een GRADE toegekend(4).

Fase 3: Implementatiefase

In de implementatiefase wordt de toepasbaarheid van de aangepaste aanbevelingen inzake PMR in de Belgische huisartsenpraktijk nagegaan. Dit gebeurde initieel aan de hand van een peer review en in een later stadium door een praktijktoetsing. Voor beide werd goedkeuring van de ethische commissie verkregen. (bijlage 1 en 2)

Stap 8: Peer review

De helderheid en de toepasbaarheid van de aanbevelingen werd nagegaan door deze voor te leggen aan een groep die deel uitmaakt van de uiteindelijke gebruikerspopulatie, namelijk 2 seminariegroepen van stage coördinatoren (STACO's) en huisartsen in opleiding (HAIO's). Dit gebeurde na het verkrijgen van een informed consent bij alle deelnemers. De aanbevelingen werden overlopen aan de hand van een powerpoint presentatie. De helderheid en de toepasbaarheid ervan werden door de aanwezigen beoordeeld aan de hand van de 5-punts Likertschaal. Bij elke aanbeveling was er ook een mogelijkheid om de belemmerende en bevorderende factoren neer te schrijven. De aanbevelingen die door minder dan 74% als 'helder', 'zeer helder', 'toepasbaar' of 'zeker toepasbaar' werden gescoord, werden in overleg met de collega auteur geherformuleerd. Ook wanneer bij belemmerende of bevorderende factoren informatie werd neergeschreven die een wijziging aan de aanbeveling kon verantwoorden of die de aanbeveling kon verduidelijken, werd de aanbeveling op basis van deze informatie aangepast.

Stap 9: Formulering van praktijkconsensus

Ten slotte werden de aangepaste aanbevelingen betreffende de behandeling van PMR getoetst aan de praktijk door middel van semigestructureerde interviews. Ter voorbereiding van de praktijktoetsing werd aan de hand van een informatiebrief naar huisartsen, patiënten en een reumatoloog gezocht die wensten deel te nemen aan de bevraging. (bijlage 3) Voor het interview plaatsvond, werd gevraagd een informed consent in te vullen. De interviews werden gevoerd op basis van een vooraf opgestelde vragenlijst. In de semigestructureerde interviews werd de

demografie van de bevraagde en de huidige praktijk rond de behandeling van PMR aan de hand van één of enkele reële casussen bevraagd. Vervolgens werden de aangepaste aanbevelingen afgetoetst. Van de interviews werden audio-opnames gemaakt die nadien letterlijk werden uitgetypt. De analyse van de verworven data berustte op een thematische analyse van de interviews waarbij op zoek werd gegaan naar onder andere terugkerende thema's, verschillen tussen praktijk en aanbevelingen en barrières voor implementatie. Dit om een zo praktijkgericht mogelijke consensus te kunnen formuleren.

Resultaten

De bekomen resultaten uit de screenings- en adaptatiefase werden zorgvuldig bijgehouden in een matrix. Dit gebeurde onder begeleiding van professionals die bekwaam zijn in het opstellen en beoordelen van praktijkrichtlijnen en onder supervisie van een leescommissie.

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Scope van de aanbevelingen ter adaptatie en opstelling PICO's/PIPOH's

Voor beide subthema's werd een klinische vraag opgesteld (tabel 1). De klinische vraag met betrekking tot medicamenteuze behandeling werd opgesplitst in 6 onderzoeksvragen. De klinische vraag over niet-medicamenteuze behandeling was voldoende specifiek om een efficiënt literatuuronderzoek mogelijk te maken.

Klinische vraag 1: Welke medicamenteuze behandeling is het meest aangewezen bij patiënten met PMR ter reductie van de pijn?
Onderzoeksvraag 1a: Wat is het effect van glucocorticoïden op pijnreductie bij patiënten met PMR?
P: Patiënten met PMR I: Glucocorticoïden (Comparison: placebo) P: Artsen O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: Eerste lijn
Onderzoeksvraag 1b: Wat is het effect van 3 weken / 3 maanden / 6 maanden behandeling met glucocorticoïden op remissie / recidief van de klachten bij patiënten met PMR ?
P: Patiënten met PMR I: 3 weken/3maanden/6maanden behandeling met glucocorticoïden P: Artsen O: Recidief/remissie PMR H: Eerste lijn
Onderzoeksvraag 1c: Geeft methotrexaat (of de associatie methotrexaat met methylprednisolone) een even goede pijncontrole dan enkel methylprednisolone bij patiënten met PMR?
P: Patiënten met PMR I: Methotrexaat (of associatie methotrexaat met methylprednisolone) (Comparison: enkel methylprednisolone) P: Arts O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: Eerste lijn

Onderzoeksvraag 1d: Geven anti-IL-6-monoclonale antilichamen een even goede pijncontrole dan enkel methylprednisolone bij patiënten met PMR?
P: Patiënten met PMR I: Anti-IL-6-monoclonale antilichamen (Comparison: methylprednisolone) P: Arts O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: eerste lijn
Onderzoeksvraag 1e: Geeft azathioprine (of de associatie azathioprine met methylprednisolone) een even goede pijncontrole dan enkel methylprednisolone bij patiënten met PMR?
P: Patiënten met PMR I: Azathioprine (of associatie azathioprine met methylprednisolone) (Comparison: enkel methylprednisolone) P: Arts O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: Eerste lijn
Onderzoeksvraag 1f: Wat is de effectiviteit van NSAIDs als behandeling bij patiënten met PMR in het bekomen van pijnreductie?
P: Patiënten met PMR I: NSAIDs P: Arts O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: Eerste lijn
Klinische vraag 2: Bij patiënten met PMR wat is de effectiviteit van kinesitherapie in het bekomen van pijnreductie?
P: Patiënten met PMR I: Kinesitherapie P: Arts O: Pijnreductie (mortaliteit, kwaliteit van leven, complicaties) H: Eerste lijn

Tabel 1: Klinische vragen met betrekking tot de behandeling van PMR.

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

Omdat tijdens de zoektocht naar relevante richtlijnen zowel gezocht werd naar richtlijnen over diagnose als naar richtlijnen over behandeling werd 'polymyalgia rheumatica' als enige Mesh term gebruikt.

De volgende exclusiecriteria werden gehanteerd:

- De primaire scope van de gevonden richtlijn gaat niet over de diagnosestelling of behandeling van PMR.
- De richtlijn is niet beschikbaar in het Nederlands, Engels, Duits of Frans.

Initieel werd de publicatiedatum nog niet weerhouden als exclusiecriterium gezien er een vermoeden was dat er weinig recente informatie over het onderwerp gevonden zou worden.

Volgende databases werden geraadpleegd tussen 12 en 14 januari 2019: GIN, NGC (guideline.gov), TRIP Database, NHS guideline finder (evidence.nhs.uk). Ook op volgende Belgische websites werd naar publicaties over PMR gezocht: KCE, HGR-CSS, Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI, FOD Volksgezondheid.

Op basis van deze ruwe selectie werden 9 richtlijnen weerhouden voor de volgende stap (tabel 2)(5-13).

Hakvoort L, Dubbeld P, Ballieux MJP et al. NHG guideline Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Huisarts Wet 2010, 53(2): 88-98.
Buttgereit F, Brabant T, Dinges H et al. Behandlung der Polymyalgia Rheumatica. AWMF guideline, 2017.
NICE guideline Polymyalgia rheumatica, clinical knowledge summaries, 2019.
Dasgupta B. Diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. Clincal Medicine 2010, 10(3).
Dasgupta B, Borg F, Hassan N et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. Rheumatology 2009, 49(1): 186-190.
Dasgupta B, Cimmino M, Maradit-Kremers H et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2012, 71(4): 484-492.
Dejaco C, Singh Y, Perel P et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis & Rheumatology 2015, 67(10): 2569-2580.
Slart R, Glaudemans A, Chareonthaitawee P et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: Joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018. British Society for Rheumatology. Management of polymyalgia rheumatica, 2009.

Tabel 2: Weerhouden richtlijnen over de diagnose en behandeling van PMR op basis van de eerste ruwe selectie.

Stap 3: Screening gevonden richtlijnen

Om meer relevante informatie te behouden werden de richtlijnen met een publicatiedatum ouder dan 5 jaar uitgesloten, waarna 5 richtlijnen overbleven (tabel 3).

Dejaco C, Singh Y, Perel P et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis & Rheumatology 2015, 67(10): 2569-2580.
Buttgereit F, Brabant T, Dinges H et al. Behandlung der Polymyalgia Rheumatica, AWMF guideline, 2017.
NICE guideline Polymyalgia rheumatica, clinical knowledge summaries, 2019.
Slart R, Glaudemans A, Chareonthaitawee P et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: Joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018.

Tabel 3: Weerhouden richtlijnen over de diagnose en behandeling van PMR na exclusie van richtlijnen ouder dan 5 jaar.

Daar de richtlijn *FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica* geen betrekking heeft op de behandeling van PMR, wordt de richtlijn in deze masterproef niet verder besproken.

Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen

Zoals beschreven in de onderzoeksmethode worden de weerhouden richtlijnen in deze stap gewaardeerd. De resultaten van deze waardering worden hieronder kort samengevat, maar zijn uitgebreid terug te vinden in de matrix.

Stap 4.1: Evaluatie richtlijnen met AGREE II

Bij de evaluatie van de weerhouden richtlijnen aan de hand van het AGREE II instrument werd de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* als beste gescoord onder meer door de zeer duidelijke evidentietabellen. De *Behandlung der Polymyalgia Rheumatica* behaalde ook een redelijk goede score, maar refereert voor zijn onderliggende evidentie naar de evidentietabellen van de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* en wijkt op vlak van aanbevelingen hier nagenoeg niet van af. De *Clinical Knowledge Summaries* van NICE over PMR behaalde een minder goede score mede gezien er geen duidelijke beschrijving teruggevonden kon worden van de onderbouwende studies. Hierdoor werd besloten om enkel met de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* de verdere stappen te doorlopen.

Stap 4.2: Inventarisatie inhoud van de aanbevelingen

Voor elke onderzoeksvraag werden de aanbevelingen vanuit zowel de Duodecim-richtlijn als uit de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* opgelijst samen met de grade of recommendation en het niveau van evidentie (tabel 4).

Klinische vraag 1: Welke medicamenteuze behandeling is het meest aangewezen bij patiënten met PMR ter reductie van de pijn?	
Onderzoeksvraag 1a: Wat is het effect van glucocorticoïden op pijnreductie bij patiënten met PMR?	
Duodecim-richtlijn	Polymyalgia rheumatica is treated with low-dose glucocorticoids that typically eliminate or essentially relieve the symptoms within a few days. Randinformatie: The initial dose of predniso(lo)ne is 12.5–25 mg/day. If the symptoms do not subside within 3–5 days the correctness of the diagnosis should be suspected. Larger glucocorticoid doses are seldom needed. The initial dose is continued for 2 to 4 weeks. After that, the dose may be gradually tapered while monitoring symptoms and CRP (CRP is a more sensitive and rapidly-reacting parameter than ESR). The predniso(lo)ne dose is initially tapered by 2.5 mg monthly, later more slowly. The maintenance dose ranges from 5 to 7.5 mg daily(14).
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica Rheumatica	The panel strongly recommends using GCs instead of NSAIDs in patients with PMR, with the exception of possible short-term use of NSAIDs and/or analgesics in PMR patients with pain related to other conditions (eg, co-existing osteoarthritis)(11).
Grade of recommendation: Strongly recommended	
Niveau van evidentie: Very low	

Onderzoeksvraag 1b: Wat is het effect van 3 weken / 3 maanden / 6 maanden behandeling met glucocorticoïden op remissie / recidief van de klachten bij patiënten met PMR ?	
Duodecim-richtlijn	The duration of treatment is (6–)12–24 months. Some patients require glucocorticoid therapy for several years or it may be impossible to discontinue the medication. Glucocorticoid therapy abolishes the symptoms but the duration of the disease is not reduced. If the treatment is stopped too early and there is an activation of the disease, reinstitution of glucocorticoids at a higher dose will settle the symptoms anew(14).
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	The panel strongly recommends using the minimum effective individualized duration of GC therapy in PMR patients(11).
Grade of recommendation: Strongly recommended	
Niveau van evidentie: Geen evidentie	
Onderzoeksvraag 1c: Geeft methotrexaat (of de associatie methotrexaat met methylprednisolone) een even goede pijncontrole dan methylprednisolone bij patiënten met PMR?	
Duodecim-richtlijn	If the response to predniso(lo)ne remains insufficient or if the drug is harmful (osteoporosis, diabetes), methotrexate or azathioprine may be combined to it(14).
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	The panel conditionally recommends considering early introduction of MTX in addition to GCs, particularly in patients at high risk of relapse and/or prolonged therapy as well as in cases with risk factors, comorbidities and/or concomitant medications where GC-related adverse events are more likely to occur. MTX may also be considered during follow-up in patients with a relapse, without a significant response to GC or experiencing GC-related adverse events(11).
Grade of recommendation: Conditionally recommended	
Niveau van evidentie: Very low	
Onderzoeksvraag 1d: Geven anti-IL-6-monoclonale antilichamen een even goede pijncontrole dan methylprednisolone bij patiënten met PMR?	
Duodecim-richtlijn	Niet vermeld
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	No recommendation can be made for other biologic agents as no prospective trials have been published so far(11).
Grade of recommendation: No recommendation	
Niveau van evidentie: Geen evidentie	

Onderzoeksvraag 1e: Geeft azathioprine (of de associatie azathioprine met methylprednisolone) een even goede pijncontrole dan methylprednisolone bij patiënten met PMR?	
Duodecim-richtlijn	If the response to predniso(lo)ne remains insufficient or if the drug is harmful (osteoporosis, diabetes), methotrexate or azathioprine may be combined to it(14).
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	The group recognized that no recommendation can be made for the use of other non-biologic (ie, conventional synthetic and conventional targeted) DMARDs in PMR because of the lack of good evidence from PMR studies(11).
Grade of recommendation: No recommendation	
Niveau van evidentie: Geen evidentie	
Onderzoeksvraag 1f: Wat is de effectiviteit van NSAIDs als behandeling bij patiënten met PMR in het bekomen van pijnreductie?	
Duodecim-richtlijn	Niet vermeld
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	The panel strongly recommends using GCs instead of NSAIDs in patients with PMR, with the exception of possible short-term use of NSAIDs and/or analgesics in PMR patients with pain related to other conditions (eg, co-existing osteoarthritis)(11).
Grade of recommendation: Strongly recommended	
Niveau van evidentie: Very low	
Klinische vraag 2: Bij patiënten met PMR wat is de effectiviteit van kinesitherapie in het bekomen van pijnreductie?	
Duodecim-richtlijn	Niet vermeld
Grade of recommendation: Niet vermeld	
Niveau van evidentie: Niet vermeld	
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica	The panel conditionally recommends considering an individualized exercise program for PMR patients aimed at the maintenance of muscle mass and function, and reducing risk of falls(11).
Grade of recommendation: Conditionally recommended	
Niveau van evidentie: Geen evidentie	

Tabel 4: Oplijsting van de aanbevelingen vanuit de Duodecim-richtlijn en uit de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* met de grade of recommendation en het niveau van evidentie

Stap 4.3: Waardering aanbevelingen op samenhang

Doordat de onderliggende evidentie niet vermeld werd in de Duodecim-richtlijn, is het voor geen van de aanbevelingen in deze richtlijn mogelijk om de samenhang te waarderen.

Hieronder wordt de samenhang van de aanbevelingen van de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica* beoordeeld:
Onderzoeksvraag 1a:
De outcome van allerlei analgetica en/of niet steroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) werd vergeleken met corticosteroïden in patiënten met PMR. De evidentie, bestaande uit 2 observationele studies van zeer lage kwaliteit, was ten voordele van NSAIDs voor wervelfracturen, maar niet wat betreft infectie en hypertensie(15-16). Het panel in de studie hield voor de aanbeveling ook rekening met 'external evidence' wijzend op de nadelige neveneffecten van NSAIDs op lange termijn. Gezien NSAIDs meer nadelige neveneffecten hebben, werden corticosteroïden als behandeling verkozen(11).

Onderzoeksvraag 1b:
De PICO (patiënt, interventie, comparison, outcome) in de bronrichtlijn ging na wat het effect op de outcome was van een corticosteroïdenbehandeling van korte duur in vergelijking met een corticosteroïdenbehandeling van lange duur in patiënten met PMR. Er kon echter geen evidentie gevonden worden door de auteurs van de bronrichtlijn die de PICO beantwoordde. Op basis van consensus werd gekozen voor een zo kort mogelijke duur en een zo laag mogelijke, effectieve dosis corticosteroïden. Hierbij werden de voor- en nadelen afgewogen op vlak van neveneffecten bij corticosteroïden, comorbiditeiten, concomitante medicatie, herval en langdurige therapie. In het afbouwschema dat wordt voorgesteld, is minstens 12 maanden behandeling nodig. Door het gebrek aan evidentie over dit onderwerp was het niet mogelijk een meer specifieke aanbeveling te formuleren(11).

Onderzoeksvraag 1c:
De klinische vraag in de bronrichtlijn vergeleek het effect qua outcome bij patiënten met PMR die behandeld werden met corticosteroïden in associatie met een non-biological disease modifying anti-rheumatic drug (DMARDs) ten opzichte van patiënten met PMR die enkel behandeld werden met corticosteroïden.
Er werden 4 randomized controlled trials (RCT's) (17-21) en 1 retrospectieve studie (22) gevonden die het gebruik van methotrexaat in combinatie met orale corticosteroïden nagingen. 1-2 studies met een matige tot hoge kwaliteit van evidentie toonden een voordeel van methotrexaat aan op vlak van remissie, herval, corticosteroïdenstop en cumulatieve corticosteroïdendosis. Er waren echter ook 1-4 studies van zeer lage kwaliteit die geen voordeel aantoonden van methotrexaat op de outcomes. Met uitzondering van 1 studie die betere Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) resultaten had in de methotrexaat groep dan in de controle groep, toonde geen enkele van deze studies een reductie van corticosteroïdgerelateerde neveneffecten door het gebruik van methotrexaat aan(17-22). Om het veiligheidsprofiel van methotrexaat na te gaan, maakte het panel eveneens gebruik van 'external evidence' met name evidentie over methotrexaat bij reumatoïde artritis. Daar is methotrexaat gekend met een voordelig veiligheidsprofiel op lange termijn. Het panel raadde dan ook een standaard gebruik van methotrexaat niet aan, maar raadde enkel aan het gebruik van methotrexaat op individuele basis te overwegen(11).

Onderzoeksvraag 1d:
In de bronrichtlijn werd bij patiënten met PMR nagegaan wat het effect van biological agents op de outcome was in vergelijking met corticosteroïden alleen. Er konden echter geen studies over anti-IL-6 monoclonale antilichamen gevonden worden, waardoor geen aanbeveling geformuleerd kon worden voor deze behandeling(11).

Onderzoeksvraag 1e:
Het effect op de outcome bij patiënten met PMR die behandeld werden met corticosteroïden in combinatie met non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) werd vergeleken met patiënten met PMR die behandeld werden met enkel corticosteroïden. Er

werden enkel studies gevonden met betrekking tot methotrexaat. Bijgevolg konden er geen aanbevelingen geformuleerd worden voor de behandeling met azathioprine.

Onderzoeksvraag 1f:
De outcome bij patiënten met PMR van allerlei analgetica en/of NSAIDs werd vergeleken met deze van corticosteroïden. De evidentie, bestaande uit 2 observationele studies van zeer lage kwaliteit, was ten voordele van NSAIDs voor wervelfracturen, maar niet wat betreft infectie en hypertensie(15-16). Het panel in de studie hield voor de aanbeveling ook rekening met 'external evidence' wijzend op de nadelige effecten van NSAIDs op lange termijn. Gezien NSAIDs meer nadelige effecten hebben, werden corticosteroïden als behandeling verkozen(11).

Klinische vraag 2:
Er werd nagegaan wat het effect inzake outcome was bij behandeling met corticosteroïden en niet-farmacologische interventies in vergelijking met behandeling met enkel corticosteroïden bij patiënten met PMR. Er werd in de bronrichtlijn geen evidentie gevonden betreffende deze klinische vraag. Desondanks raadde het panel een individueel oefenprogramma aan met het oog op het behoud van spiermassa en spierfunctie en ter reductie van het valrisico, vooral bij oudere personen die langdurig corticosteroïden moeten gebruiken en in patiënten met 'frailty'(11).

Stap 4.4: Waardering aanbevelingen op courantheid

De evidentie die in de bronrichtlijn werd gebruikt werd opgelijst in de matrix. Vervolgens werd via een zoektocht op Pubmed gezocht welke recente referenties bij een eventuele adaptatie ook in aanmerking konden worden genomen. Dit gebeurde in de periode van juni tot juli 2019. Er werd gezocht naar literatuur vanaf 2014, gezien literatuur tot april 2014 in de bronrichtlijn was opgenomen. Enkel artikels in het Engels werden weerhouden. Op basis van de titel en het abstract werden potentieel nuttige zoekresultaten geselecteerd. Deze recente referenties werden vervolgens doorgenomen(23-44). De meeste aanbevelingen in de recente referenties kwamen overeen met de aanbevelingen in de *2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica*, waar eveneens vaak naar verwezen werd. Over enkele topics was er toch bijkomende informatie te vinden:

- Aanbeveling 1b: Betreffende de behandelingsduur werd in een studie een individueel behandelingsplan aangeraden op basis van de klinische response en de neveneffecten gezien er geen clinical trials zijn die de superioriteit van een specifiek afbouwschema konden aantonen(23-24, 26-27, 29-30, 32, 34-37);
- Aanbeveling 1d: 2 prospectieve studies bestudeerden het potentiële effect van de anti-interleukin 6 receptor Tocilizumab in PMR, één in associatie met corticosteroïden, één als monotherapie. Beide studies hadden echter geen duidelijke controlegroep. Beide studies behaalden bij 100% van de patiënten hun primaire eindpunt: lage ziekteactiviteit op 12 weken in de ene studie en een remissie zonder corticosteroïden na 6 maanden in de andere. Deze studies ondersteunen de evidentie van verschillende case reports, case series en kleine niet-gerandomiseerde studies. Ondanks enkele veelbelovende studies kan Tocilizumab nog niet aangeraden worden als routinebehandeling van PMR was de conclusie van deze studies(23, 25, 27-28, 30, 40-44);
- Aanbeveling 1e: Er werd 1RCT gevonden met 31 patiënten met PMR, arteritis temporalis of beide die nood hadden aan minstens 5mg prednisolone per dag ter controle van hun ziekteactiviteit. De dagelijkse dosis corticosteroïden op het einde van de follow-up periode was lager in de azathioprinegroep dan in de placebogroep(27).

Stap 4.5: Waardering aanbevelingen op toepasbaarheid

Alle aanbevelingen waren toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Zowel NSAIDs als corticosteroïden zijn beschikbaar in België. Ook methotrexaat en azathioprine zijn in België

beschikbaar, maar zij worden over het algemeen niet opgestart in eerste lijn. Fysische therapeuten en kinesisten zijn wijdverspreid beschikbaar in België.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Initieel werd besloten om geen enkele van de aanbevelingen aan te passen, gezien de verschillen tussen de aangepaste aanbevelingen en de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn beperkt waren.
Er werd wel besloten om voor een aantal onderzoeksvragen geen aanbeveling te formuleren:

- De aanbeveling om corticosteroïden als hoeksteen van de behandeling van PMR te aanzien vormt een respons op zowel onderzoeksvraag 1a als 1f. Bijgevolg werd er slechts één aanbeveling geformuleerd die als respons geldt voor beide onderzoeksvragen;
- Gezien er tot op heden onvoldoende evidentie is om een wetenschappelijk gestaafde uitspraak te doen over IL-6-monoclonale antilichamen (Tocilizumab) in de behandeling van PMR, werd voor onderzoeksvraag 1d geen aanbeveling geformuleerd;

Met betrekking tot klinische vraag 2, over het gebruik van kinesitherapie, was in de Duodecim-richtlijn geen aanbeveling geformuleerd. Initieel werd gekozen om de aangepaste aanbeveling niet te weerhouden gezien deze enkel op consensus was gebaseerd.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

De leescommissie raadde aan om enkele mineure adaptaties van de aanbevelingen te overwegen, gezien zij een inpakt konden hebben op het klinisch handelen. Aan deze raad werd gevolg gegeven, zoals in stap 7 zal worden uiteengezet.
Bij niveaus van bewijskracht was het classificatiesysteem niet expliciet vermeld in de matrix. Dit werd gecorrigeerd.
De leescommissie merkte op dat niet alle aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn werden nagekeken. Er werden namelijk geen klinische vragen betreffende follow-up geformuleerd. Na overleg met de promotor werd besloten om deze niet toe te voegen gezien er reeds voldoende klinische vragen waren.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Opmaak eerste versie

Er werden 5 aanbevelingen geformuleerd. Bij de aanbevelingen 1 en 2 werden een aantal aanvullingen rechtstreeks overgenomen van de Duodecim-richtlijn om deze aanbevelingen alsnog concreter te maken. Er kan geen evidentie teruggevonden worden die deze aanvullingen staven, maar deze aanvullingen komen overeen met de gehanteerde behandelingen die in de studies achter de weerhouden richtlijnen worden toegepast. Zij zijn echter pure consensus. Aan elke van de weerhouden aanbevelingen werd een GRADE toegekend.

Aanbeveling 1: We bevelen aan polymyalgia rheumatica te behandelen met een lage dosis glucocorticoïden. Dit zal de symptomen meestal doen verdwijnen of verlichten binnen een paar dagen. (GRADE 1C)
Aanvulling Duodecim-richtijn:

- De aanvangsdosis van methylprednisolone is 12-16 mg/dag. Grotere glucocorticosteroïddoses zijn zelden nodig;
- De initiële dosis wordt gedurende 2-4 weken voortgezet. Daarna kan de dosis geleidelijk afgebouwd worden, terwijl de symptomen en CRP worden opgevolgd (CRP is een gevoeligere en sneller reagerende parameter dan sedimentatie);
- De methylprednisolonedosering wordt in eerste instantie verlaagd met 2 mg per maand, daarna langzamer. De onderhoudsdosis varieert van 4 tot 6 mg per dag.

Deze aanbeveling werd niet aangepast ten opzichte van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn.
Toelichting: Deze aanbeveling bleef onveranderd gezien meer recente studies glucocorticoïden als hoeksteen van de behandeling blijven aanzien(23-34).

Aanbeveling 2: We bevelen een zo kort mogelijke behandelingsduur aan. (GRADE 1C)
Aanvulling Duodecim-richtlijn:

- De behandelingsduur is (6-)12-24 maanden. Sommige patiënten hebben jarenlang glucocorticoïden nodig of kunnen de medicatie onmogelijk stopzetten.

Deze aanbeveling werd wel aangepast ten opzichte van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn.
Toelichting: De aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn over de behandelingsduur was zeer gefragmenteerd en gebaseerd op ervaring. Gezien het gebrek aan evidentie werd uiteindelijk een zo kort mogelijke behandelingsduur aangeraden in kader van de gekende nevenwerkingen van glucocorticoïden(23-24, 26-27, 29-30, 32, 34-37).

Aanbeveling 3: We suggereren dat methotrexaat aan glucocorticoïden kan worden toegevoegd wanneer de reactie op glucocorticoïden onvoldoende is of wanneer glucocorticoïden schadelijk zijn (osteoporose, diabetes). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling werd niet aangepast ten opzichte van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn.
Toelichting: Verschillende recente referenties komen tot eenzelfde conclusie dat bij bepaalde subgroepen van patiënten met PMR de associatie van methotrexaat aan glucocorticoïden nuttig kan zijn voor een (sneller) herstel of een herstel met minder nevenwerkingen, maar de exacte rol van methotrexaat in de behandeling van PMR is tot op heden nog niet gekend(24, 27, 29).

Aanbeveling 4: We suggereren dat azathioprine aan methylprednisolone kan worden toegevoegd wanneer de reactie op methylprednisolone onvoldoende is of wanneer methylprednisolone schadelijk is (osteoporose, diabetes). (GRADE 2C)

Deze aanbeveling werd niet aangepast ten opzichte van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn.
Toelichting: Zoals in stap 4.4 reeds is vermeld, werd er 1 RCT in verband met azathioprine teruggevonden. In deze studie was de dagelijkse dosis corticosteroïden op het einde van de follow-up periode lager in de azathioprinegroep dan in de placebogroep(27).

Aanbeveling 5: We suggereren een individueel oefenprogramma te overwegen bij patiënten met polymyalgia rheumatica om de spiermassa en -functie te behouden en om het valrisico te reduceren. (GRADE 1C)

Deze aanbeveling werd aangepast ten opzichte van de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn.
Toelichting: Ondanks er geen onderliggende evidentie gevonden kon worden, werd deze op consensus gebaseerde aanbeveling toch toegevoegd(28). In de verwoording van de aanbeveling werd de onderliggende redenering voor de aanbeveling weergegeven (de spiermassa en -functie behouden en het valrisico reduceren) en werd duidelijk gemaakt dat de aanbeveling niet systematisch bij elke patiënt met PMR toegepast moet worden (een individueel oefenprogramma is te overwegen).

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

De peer review werd in januari 2020 uitgevoerd in 2 seminariegroepen, waarbij in totaal 21 HAIO's en 2 STACO's deelnamen (tabel 5). De groep HAIO's bestond uit 9 mannen (43%) en 12

vrouwen (57%) met leeftijden uiteenlopend van 26 tot 49 jaar. De STACO's waren 2 mannen van respectievelijk 42 jaar en 72 jaar.

Aanbeveling		1	2	3	4	5
Helderheid en duidelijkheid						
	Zeer helder	7	7	7	6	10
	Helder	6	4	4	3	9
	Neutraal	2	3	4	5	2
	Niet helder	8	9	8	9	1
	Zeker niet helder	0	0	0	0	1
Toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext						
	Zeker toepasbaar	10	9	7	5	13
	Toepasbaar	6	5	7	6	8
	Neutraal	3	8	5	8	1
	Niet toepasbaar	4	1	4	3	1
	Zeker niet toepasbaar	0	0	0	0	0
	Niet ingevuld	0	0	0	1	0

Tabel 5: Resultaten van de peer review waar de aanbevelingen op helderheid en duidelijkheid en op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext werden beoordeeld

Aanbevelingen 1, 2, 3 en 4 werden door verschillende bevraagden 'niet helder' bevonden, respectievelijk door 8, 9, 8 en 9 bevraagden. Ze werden echter nooit 'zeker niet helder' bevonden. Aanbeveling 1, 3 en 4 werd door meerdere bevraagden ook 'niet toepasbaar' bevonden in de Belgische zorgcontext. Dit gebeurde door respectievelijk 4, 4 en 3 bevraagden. Ook hier was er niemand die de aanbeveling 'zeker niet toepasbaar' bevond. Aanbeveling 5 werd over het algemeen wel als helder en toepasbaar aanzien, met slechts 1 persoon die de aanbeveling 'niet helder' vond, 1 persoon die de aanbeveling 'zeker niet helder' vond en 1 persoon die de aanbeveling 'niet toepasbaar' vond. De aanbevelingen die door 17 of minder van de 23 beoordeelaars (≤74%) als 'helder', 'zeer helder', 'toepasbaar' of 'zeker toepasbaar' werden gescoord, werden in samenspraak met mijn collega auteur geherformuleerd. Dit was het geval bij aanbevelingen 1, 2, 3 en 4.

Ook wanneer bij belemmerende of bevorderende factoren informatie werd neergeschreven die een wijziging aan de aanbeveling kon verantwoorden of die de aanbeveling kon verduidelijken, pasten we de aanbeveling op basis van deze informatie aan.
Hierbij werden aanbevelingen 1 en 2 vaak als 'te vaag' en 'onvoldoende concreet' beschreven en werden er opmerkingen bijgeschreven die vroegen naar een exacte dosis, een bepaald product en een bepaalde tijdsduur.
Bij aanbevelingen 3 en 4 werd frequent opgemerkt dat dit medicatie was die de ondervraagden niet in eerste lijn zouden opstarten, maar dat zij hier eerder voor zouden doorverwijzen. Door enkele bevraagden werd ook de vraag gesteld of methotrexaat/azathioprine gecombineerd moest worden met corticosteroïden of dat er een overschakeling in medicatie moest gebeuren met stopzetting van de corticosteroïden. Er werd ook gevraagd bij welke indicaties methotrexaat of azathioprine de voorkeur zou krijgen om opgestart te worden en naar de exacte dosering ervan.
Bij aanbeveling 5 werd er door verschillende bevraagden opgemerkt dat er geen specifiek oefenprogramma werd beschreven.

Over het algemeen werd ook opgemerkt dat in de aanbevelingen gewisseld werd tussen de verwoording methylprednisolone en glucocorticoïden.

Op basis hiervan werden volgende aanbevelingen geherformuleerd:
Aanbeveling 1: We bevelen aan polymyalgia rheumatica te behandelen met een lage dosis corticosteroïden. Dit zal de symptomen meestal doen verdwijnen of verlichten binnen een paar dagen. (GRADE 1C)
Addendum:

- De aanvangsdosis van methylprednisolone is 12-16 mg/dag. Grotere dosissen corticosteroïden zijn zelden nodig;
- De initiële dosis wordt gedurende 2-4 weken voortgezet. Daarna kan de dosis geleidelijk afgebouwd worden, terwijl de symptomen en CRP worden opgevolgd;
- De methylprednisolonedosering wordt in eerste instantie verlaagd met 2 mg per maand, daarna langzamer. De onderhoudsdosis varieert van 4 tot 6 mg per dag.

Aanbeveling 2: We bevelen een zo kort mogelijke behandelingsduur aan. (GRADE 1C)
Addendum: De behandelingsduur is (6-)12-24 maanden. Sommige patiënten hebben jarenlang corticosteroïden nodig of kunnen de medicatie onmogelijk stopzetten.

Aanbeveling 3: We suggereren dat methotrexaat aan corticosteroïden kan worden toegevoegd wanneer de reactie op corticosteroïden onvoldoende is of wanneer er een verhoogd risico is op corticosteroïd gerelateerde nevenwerkingen. (GRADE 2C)
Addendum:
Er wordt een orale dosis methotrexaat van 7,5-10 mg/week gesuggereerd.

Aanbeveling 4: We suggereren dat azathioprine aan corticosteroïden kan worden toegevoegd wanneer de reactie op corticosteroïden onvoldoende is of wanneer er een verhoogd risico is op corticosteroïd gerelateerde nevenwerkingen. (GRADE 2C)
Addendum:
Er wordt een orale dosis azathioprine van 150 mg/dag gesuggereerd.

Aanbeveling 5: We suggereren een individueel oefenprogramma te overwegen bij patiënten met polymyalgia rheumatica om de spiermassa en -functie te behouden en om het valrisico te reduceren. (GRADE 1C)

Stap 9: Formulering van praktijkconsensus

Voor de toetsing van de aanbevelingen werden tussen januari en maart 2020 semigestructureerde interviews afgenomen bij 2 patiënten, 1 reumatoloog en 5 huisartsen. Er werd gepoogd een zo verscheiden mogelijke demografie van artsen en patiënten te bekomen (tabel 6 en tabel 7).

Dokter	Huisarts 1	Huisarts 2	Huisarts 3	Huisarts 4	Huisarts 5	Reumatoloog
Geslacht	Man	Vrouw	Vrouw	Vrouw	Man	Vrouw
Leeftijd	63 jaar	30 jaar	50 jaar	48 jaar	55 jaar	34 jaar
Beroep	Huisarts	Huisarts	Huisarts	Huisarts	Huisarts	Reumatoloog
Jaren ervaring	39 jaar	4 jaar	25 jaar	23 jaar	31 jaar	6 maanden
Praktijk-ligging	Stedelijk	Stedelijk	Stedelijk	Landelijk	Landelijk	Stedelijk
Praktijk-type	Groeps-praktijk	Groeps-praktijk	Groeps-praktijk	Duo-praktijk	Solo-praktijk	Regionaal ziekenhuis en privépraktijk

Tabel 6: Demografie van de bevraagde artsen

Patiënt	Patiënt 1	Patiënt 2
Geslacht	Vrouw	Man
Leeftijd	65 jaar	87 jaar
Aantal jaren sinds diagnose	1,5 jaar	2,5 jaar
Tijd tussen eerste klachten en diagnose	Ongeveer 1,5 maand	Ongeveer 3 maand
Diagnose gesteld door	Niet-pluisgevoel bij huisarts. Bij tweede presentatie op spoed diagnose gesteld door reumatoloog	Huisarts
Opvolging door	Huisarts en reumatoloog	Huisarts
Type ziekenhuis waar opvolging gebeurd	Universitair ziekenhuis	Niet van toepassing
Nog onder behandeling	Ja	Ja

Tabel 7: Demografie van de bevraagde patiënten

Bij de artsen werd overlopen hoe zij de behandeling van een patiënt met PMR aanpakken, dit door heel concreet één of meerdere patiënten te bespreken die zij behandeld hadden. Bij de bevraagde patiënten werd nagegaan hoe zij behandeld werden en hoe zij dit hadden ervaren.

Op de vraag door wie de therapie werd opgestart, verklaarden 3 van de 5 huisartsen zelf de behandeling van PMR bij hun patiënten op te starten en slechts in uitzonderlijke omstandigheden, zoals bij een ernstig verloop van de klachten of na een diagnosestelling op spoed, de hulp van een reumatoloog in te schakelen. Eén huisarts verklaarde – gezien haar beperkte ervaring met PMR –systematisch patiënten met vermoeden van PMR door te verwijzen. Dit deed ze eveneens om mogelijke onderliggende aandoeningen te laten uitsluiten. De vijfde huisarts besprak enkel een casus van een patiënt die in het ziekenhuis werd behandeld nadat daar de diagnose was gesteld, maar deed geen uitspraak of ze in andere casussen zelf een behandeling opstart voor PMR.
Dit sluit aan bij de verklaring van de reumatoloog: soms startte zij de behandeling, soms was de behandeling al opgestart door de huisarts, al dan niet na telefonisch overleg. Volgens haar konden patiënten met een klassiek verloop van PMR perfect in eerste lijn behandeld worden. Het systematisch doorverwijzen van alle patiënten met PMR was volgens haar overbodig en vergrootte de wachttijden van de dienst reumatologie.

Van de bevraagde patiënten werd de behandeling bij één patiënt opgestart door de reumatoloog en bij de andere patiënt door de huisarts.

Zowel de huisartsen, de reumatoloog als de patiënten bevestigden het gebruik van corticosteroïden als standaardbehandeling van PMR waarbij gedurende een (korte) aanvangsperiode gestart wordt met een hoge dosis die daarna geleidelijk wordt afgebouwd.
Verschillende huisartsen starten met een hogere dosering corticosteroïden (Medrol 32mg/dag) voor een heel korte periode (3-5dagen). De reden die zij hiervoor aanhaalden was dat zij zo snel mogelijk zekerheid wensten te bekomen omtrent de correctheid van hun diagnose en de effectiviteit van de behandeling. De huisarts die toch start met een lagere dosering (Medrol 20mg/dag), verlengt de aanvangsperiode met deze dosis tot 4 weken.
De bevraagde huisartsen verklaarden nagenoeg geen ervaring te hebben met een onvoldoende respons op de initiële behandeling. Bij een eventuele onvoldoende respons zouden ze de patiënt doorverwijzen naar reumatologie ter bevestiging van de gestelde diagnose. In één casus werd door de huisarts in samenspraak met de reumatoloog die ook de aanvangsdosis had vastgelegd omwille van onvoldoende respons de oorspronkelijke lage dosis (Medrol 10mg/dag) verdubbeld.
Behandelingen opgestart door of in samenspraak met een reumatoloog hebben een lagere aanvangsdosis (Medrol 10-20mg/dag), wat aansluit bij de behandelingsmethode gebruikt door de reumatoloog die bevraagd werd (bij opstart Medrol 16mg/dag voor 2 tot 4 weken, afhankelijk van de klachten van de patiënt). Bij onvoldoende respons na 3 weken bouwt de bevraagde reumatoloog de corticosteroïd behandeling versneld af en voert ze bijkomende onderzoeken uit.
De patiëntencasussen bevestigen de hoge aanvangsdosissen (respectievelijk vermeldden ze Medrol 36mg en 40mg/dag). Beide bevraagde patiënten hadden een zeer goede respons op de initiële behandeling met een sterke verbetering van de klachten binnen de 24uur.
De afbouw van de dosis gebeurt bij alle bevraagde artsen op een verschillende manier. Sommige artsen en reumatologen bouwen af per 2 mg of 4mg, anderen bouwen eerst met grotere stappen af (bijvoorbeeld van Medrol 32mg/dag naar 16mg/dag) en naarmate de dosis lager wordt, verkleinen ze de dosis waarmee ze afbouwen (bijvoorbeeld onder Medrol 10mg/dag een verdere afbouw per 1mg). Sommigen wisselen bij de afbouw enkele dagen tussen de huidige dosis en de eerstvolgende lagere dosis alvorens naar de lagere dosis over te schakelen, anderen maken een directe overgang.
Enkele huisartsen hebben een standaard afbouwpatroon waarbij ze om de maand de dosis verlagen, maar de meeste huisartsen, alsook de bevraagde reumatoloog, laten het tempo van de afbouw afhangen van de respons van de patiënt.

Wanneer de klachten tijdens de afbouw van de corticosteroïden terug toenemen wordt door de huisartsen de dosis terug opgehoogd, zoals ook gebeurde bij één van de bevraagde patiënten, of wordt er contact opgenomen met de reumatoloog. Eén van de huisartsen besprak een patiënt waarbij de behandeling met corticosteroïden initieel beterschap gaf, maar tijdens de afbouw toch onvoldoende bleek te zijn gezien er steeds herval plaatsvond en er steeds hogere dosissen corticosteroïden nodig waren. Door een reumatoloog in derde lijn werd bij deze patiënt aan de corticosteroïden initieel methotrexaat aan 15mg/week geassocieerd en later azathioprine aan 100mg/dag. Uiteindelijk werd een IL-6 inhibitor (Tocilizumab) 480mg IV éénmaal per 4 weken geassocieerd aan de corticosteroïden. Ook de bevraagde reumatoloog associeert methotrexaat aan corticosteroïden wanneer er initieel een goede respons is maar de afbouw daarna moeilijk verloopt.

Niet alle huisartsen informeren hun patiënten over de duur van de behandeling. Degenen die dit wel doen, vertellen aan hun patiënten dat ze minstens 1 jaar behandeld zullen moeten worden. Waarbij ze hen ook vertellen dat er vaak gestrand wordt rond een lage dosis corticosteroïden, soms voor langer dan 1 jaar, maar dat na 1 jaar voor sommige patiënten wel een volledige stop

van de medicatie mogelijk is. Ook de reumatoloog waarschuwt haar patiënten steeds dat ze rekening moeten houden met een half jaar tot een jaar behandeling, maar dat tijdens de laatste maanden de dosis corticosteroïden wel lager zal zijn. Ze stelt echter vaak vast dat er te vroeg met de kuur van corticosteroïden wordt gestopt, zowel door de huisarts als door de patiënt.
In de casus van de patiënt met het atypische beloop waarbij onder andere methotrexaat en azathioprine werden opgestart, had de huisarts zelf geen zicht op de prognose en de vermoedelijke duur van de behandeling. Ook door de reumatoloog werd geen informatie over de prognose verstrekt, wat leidde tot heel wat onrust bij de patiënt.
De geïnterviewde patiënt die door zowel de reumatoloog als de huisarts werd opgevolgd, had uit de uitleg van haar reumatoloog begrepen dat het ging om een soort spierreuma die kon worden genezen, maar waarbij de afbouw van de medicatie 3-5 jaar kon duren. Haar huisarts had dit beaamd maar toegelicht dat het soms moeilijk kon zijn om de corticosteroïden volledig af te bouwen. Bij de patiënt die enkel door de huisarts werd opgevolgd, werd de te verwachten behandelingsduur niet besproken.
Beide patiënten hebben gedurende lange tijd geen pijnklachten meer ervaren. Eén van de patiënten vermeldde wel dat ze in beperkte mate nog vermoeidheid blijft ervaren, dat ze moeilijker doorslaapt dan vroeger en dat haar uithoudingsvermogen verminderd is. Dit laatste vindt ze soms nog steeds confronterend.

Op vlak van neveneffecten haalden verschillende bevraagde huisartsen aan bedacht te zijn op het ontwikkelen van diabetes als neveneffect van de corticosteroïdentherapie.
Eén van de 2 bevraagde patiënten vertelde geen neveneffecten van de behandeling te hebben ervaren. Bij de andere bevraagde patiënt was het voornaamste neveneffect een gewichtstoename van ongeveer 10kg.

In de besproken casussen adviseerde geen enkele huisarts kinesitherapie. Enkele huisartsen geven wel advies om voldoende maar niet overmatig te bewegen, wat overeenkomt met de aanpak van de bevraagde reumatoloog. Bij patiënten die daarin ondersteuning nodig hebben, raadt zij wel een kinesist aan voor spier- en peestonificerende oefeningen.
De andere huisartsen hebben de indruk dat hun patiënten met PMR geen nood hebben aan kinesitherapie gezien de spectaculaire verbetering na de opstart van de behandeling met corticosteroïden. Eén van hen vermeldde daarenboven dat de patiëntenpopulatie en de specifieke spiergroep zich moeilijk leent tot kinesitherapie of sport.
Van de bevraagde patiënten kreeg er één kinesitherapie voorgeschreven, de andere niet.

Tot slot werden de aanbevelingen ter beoordeling voorgelegd aan zowel artsen als patiënten.
Aanbeveling 1
Alle bevraagde artsen onderschreven de algemene strategie van deze aanbeveling. Bij de toepassing ervan in de praktijk waren er wel enkele divergenties.
Zo vertelden 3 huisartsen dat ze met een hogere dosis starten voor een korte periode. Als reden om niet met een lagere dosis te starten vermeldden ze dat ze liefst zo snel mogelijk effect willen zien van de corticosteroïden om hun diagnose te bevestigen en dat het moeilijk is om de patiënt te motiveren een hogere dosis (32mg) te proberen wanneer een lagere dosis (16mg) geen effect had.
Ook over de verdere afbouw hadden 3 huisartsen een afwijkend standpunt. Eén huisarts vertelde bij de afbouw enkel rekening te houden met het klinisch beeld waarbij CRP of sedimentatie geen invloed hebben op zijn beleid. Een tweede huisarts vertelde dat ze de afbouw met 2mg per maand onpraktisch vindt met de medicatie die in België beschikbaar is. Ze vindt het onhandig dat de medicatie dan magistraal bereid moet worden. Een derde huisarts vertelde dat hij sneller afbouwt dan voorgesteld in de aanbeveling.
Inzake onderhoudsdosering vertelden twee huisartsen een lagere dosis te gebruiken. Eén van hen had het concreet over een onderhoudsdosis van 2-4mg corticosteroïden, maar vermeldde hier wel bij dat dit niet steeds mogelijk was.

De reumatoloog vond ‘onderhoudsdosering’ verkeerd verwoord. Ze had de indruk dat dit laat uitschijnen dat de therapie nooit stopgezet wordt. Verder kon ze zich wel vinden in het beleid dat in de aanbeveling werd voorgesteld.

Beide patiënten erkennen het goede effect van corticosteroïden op hun klachten.

Aanbeveling 2
Drie van de bevraagde huisartsen gingen in principe akkoord met de uitspraak. Eén van hen had wel als opmerking dat dit niet altijd evident is, gezien patiënten soms op een lage dosis corticosteroïden blijven hangen waarbij verdere afbouw gedurende lange tijd niet mogelijk is zonder terugkeer van de klachten. Een andere huisarts vond dat de behandeling minstens 1 jaar moest duren, maar dan wel met een lage dosis op het einde. In haar ervaring hervielen bijna alle patiënten waarbij de behandeling reeds werd gestopt na 6 maanden. Een derde bevraagde huisarts vond de aanbeveling vreemd, aangezien in de voorgaande aanbeveling werd aangeraden om de dosis met 2mg per maand af te bouwen. Hij was van mening dat wanneer de symptomen verdwenen waren, de therapie gestopt kon worden.

De reumatoloog benadrukte het belang om bij de aanbeveling te vermelden dat de verwachte behandelingsduur 1 tot 2 jaar is. Volgens haar leidt een te korte behandelingsduur immers tot meer recidief en zorgt zo voor een herhaalde nood aan hoge dosissen corticoïden.

De patiënt die reeds 2,5 jaar onder behandeling met Medrol stond, had angst om zijn therapie volledig stop te zetten uit vrees voor herval. De andere patiënte putte moed uit het feit dat haar dosis Medrol werd afgebouwd.

Aanbeveling 3
Alle bevraagde huisartsen zouden voor de opstart van methotrexaat de patiënt doorverwijzen. De hiervoor aangehaalde redenen zijn: het feit dat gebrek aan respons op corticosteroïden leidt tot twijfel aan de gestelde diagnose en het gebrek aan ervaring met methotrexaat in combinatie met de gevaarlijke potentiële nevenwerkingen ervan. De reumatoloog had eveneens het gevoel dat de opstart van methotrexaat best in tweede lijn gebeurt. Als redenen hiervoor haalde ze aan dat methotrexaat niet zomaar opgestart mag worden bij een initieel onvoldoende respons op corticosteroïden zonder verder voorafgaand onderzoek, dat het om medicatie gaat die niet vaak voorgeschreven wordt door huisartsen en dat een nauwgezette opvolging van deze medicatie van groot belang is. Hierin zag ze nog wel een rol voor de huisarts, namelijk bij tussentijdse bloednames.

De reumatoloog start methotrexaat op bij problemen bij de afbouw van corticosteroïden, na een initiële goede respons. Ook bij herval op korte termijn bij patiënten onder de 70 jaar, start ze laagdrempelig met methotrexaat. Bij ouderen wordt echter opnieuw corticoïden in afbouwschema opgestart, waarbij bij de laatste stappen wat trager wordt afgebouwd.

De bevraagde huisartsen verklaarden dat zij patiënten met osteoporose meestal zelf zouden behandelen met corticosteroïden gecombineerd met een specifieke behandeling voor osteoporose. Enkel osteoporose in vergevorderde stadia zouden ze doorverwijzen.
Bij patiënten met diabetes mellitus behandelden verschillende huisartsen de PMR eveneens met corticosteroïden, maar ze volgden de diabetes korter op. Ook de reumatoloog start bij diabetespatiënten niet meteen met methotrexaat, onder andere omwille van de lange duur vooraleer deze behandeling resultaten oplevert. Wel bouwt ze bij deze patiëntenpopulatie de dosis corticosteroïden versneld af en en neemt ze telefonisch contact met de huisarts om de glycemie strikter op te volgen.

Beide bevraagde patiënten reageerden goed op corticoïden. Bijgevolg was deze aanbeveling voor hen niet van toepassing.

Aanbeveling 4
Ook voor het uitvoeren van deze aanbeveling zouden de meeste artsen doorverwijzen met als aangehaalde redenen: een gebrek aan ervaring met azathioprine, de gevaarlijke potentiële nevenwerkingen ervan en het niet vertrouwd zijn met de indicatie van azathioprine voor de behandeling van PMR. Slechts één arts vermeldde dat dergelijke behandeling eventueel ook zou kunnen uitgevoerd worden door een huisarts mits voldoende ervaring in de behandeling van PMR met azathioprine.

De bevraagde reumatoloog beschreef azathioprine als een ouder middel met 'lelijke bijwerkingen'. Ze dacht niet dat deze medicatie nog veel gebruikt wordt en gebruikt het zelf nooit in de behandeling van PMR.

Beide bevraagde patiënten reageerden goed op corticoïden. Bijgevolg was deze aanbeveling voor hen was niet van toepassing.

Aanbeveling 5
De huisartsen vonden dat kinesitherapie bij PMR een plaats kan hebben in specifieke gevallen. Evenwel werden volgende bemerkingen geformuleerd: kinesitherapie is overbodig bij actieve patiënten, patiënten waarbij de pijnklachten snel opklaren lijken niet altijd nood te hebben aan kinesitherapie, er moet aandacht zijn voor de draagkracht en de haalbaarheid van het programma voor de patiënt en kinesitherapie mogelijk maken bij de populatie van patiënten met PMR kan in bepaalde regio's praktisch moeilijk zijn. Daarenboven maakte één huisarts de opmerking dat in de aanbeveling niet duidelijk wordt aangegeven of dit oefenprogramma moet plaatsvinden tijdens de acute fase of de remissiefase van PMR.

De reumatoloog vond dat de graad van evidentie achter deze aanbeveling tegenviel.

Eén van de patiënten vertelde dat de kinesist haar na haar diagnose had aangezet om op de juiste manier te bewegen en om beweging in haar leven in te bouwen. De tweede patiënt was nog nooit naar een kinesist geweest en vertelde niet te kunnen inschatten of dit al dan niet nuttig zou kunnen zijn voor andere patiënten.

Discussie

Een mogelijke reden waarom bij de peer review de aanbevelingen 1 en 2 vaak als 'te vaag' en 'onvoldoende concreet' beschreven werden, is dat tijdens de presentatie de aanvulling van de aanbeveling op een volgende slide stond om de leesbaarheid van de powerpoint te verhogen. De gemaakte opmerkingen bevestigden wel onze keuze om deze addendums bij de aanbevelingen te laten staan als expert opinion, ondanks het gebrek aan evidentie voor deze uitspraken.

De resultaten van de peer reviews en de interviews laten zien dat corticosteroïden als hoeksteen van de behandeling van PMR wordt onderschreven. Over de opstartdosis, de afbouw en de daarmee samenhangende behandelingsduur lijkt tussen de bevraagde artsen minder consensus te bestaan. Er is zeker nog nood aan aanvullend onderzoek naar een beter onderbouwd behandelingsplan. Enkele bemerkingen die tijdens de bevragingen aan bod kwamen en nuttig kunnen zijn voor verder onderzoek in Belgische context:

- Enkele huisartsen lijken met een hogere dosis corticosteroïden te willen starten omdat ze bij een onvoldoende respons zouden twijfelen aan hun diagnose en het motiveren van de patiënt om de dosering alsnog te verhogen moeilijk ligt. Ook het mogelijk trager effect van een lagere dosis corticosteroïden vormt bij enkele artsen een barrière;

- Door één huisarts werd het nut van een biochemische opvolging voor de opvolging van de afbouw van de corticosteroïden in vraag gesteld;
- Praktisch is een afbouw met 2mg per maand niet evident gezien de commercieel beschikbare vormen van corticosteroïden in België;
- Door verschillende huisartsen werd aangehaald dat een lagere onderhoudsdosis corticosteroïden mogelijk was dan deze voorgesteld in de aanvulling op de aanbeveling.

Inzake de duur van de behandeling is er consensus tussen de geïnterviewde huisartsen dat deze waar mogelijk best op een bepaald moment wordt stopgezet. Wel wordt een therapie van minder dan één jaar door verscheidene huisartsen tegenaangewezen. Dit werd eveneens onderschreven door de reumatoloog. Eén van de bevraagde huisartsen stelde echter wel te stoppen met de behandeling bij het verdwijnen van de klinische symptomen onafhankelijk van de reeds doorlopen behandelingsduur. Uit de angst die één van de patiënten had om na 2,5 jaar met zijn corticosteroïden te stoppen, blijkt het belang van een goede voorlichting van de patiënten over de therapieafbouw.

De resultaten van zowel de peer review als van de interviews wijzen erop dat voor de opstart van methotrexaat en azathioprine beter doorverwezen wordt naar de tweede en derde lijn. Dit werd beaamd door de reumatoloog. Bijgevolg zouden aanbevelingen 3 en 4 mogelijk vervangen kunnen worden door volgende aanbeveling: We suggereren de patiënt door te verwijzen naar reumatologie wanneer de reactie op corticosteroïden onvoldoende is of wanneer corticosteroïden schadelijk zijn. Deze aangepaste aanbeveling dient in toekomstig onderzoek nog ter evaluatie te worden voorgelegd aan artsen, maar lijkt een logische conclusie te zijn op basis van de bekomen resultaten.

Gezien er tot op heden onvoldoende evidentie is om een wetenschappelijk gestaafde uitspraak te doen over IL-6-monoclonale antilichamen in de behandeling van PMR, werd er geen aanbeveling geformuleerd(11, 14, 23, 25, 27-28, 30, 40-44). Verdere evidentie terzake dient te worden opgevolgd gezien de potentie als alternatief voor een behandeling met (enkel) corticosteroïden.

Kinesitherapie lijkt op basis van de resultaten van de bevragingen een plaats te kunnen hebben in de behandeling van een subpopulatie patiënten met PMR. Dit komt overeen met de aanbeveling.

Sterktes en zwaktes

Aan de hand van de ADAPTE procedure werden de aanbevelingen aangepast aan de Belgische zorgcontext en werden recente referenties in de aanbevelingen verwerkt.
Het was echter voor zowel mijn collega auteur als voor mezelf de eerste keer dat we een richtlijn aanpasten. We hadden bijgevolg geen van beide ervaring met onder andere het toepassen van AGREEII en het toekennen van GRADE waardoor dit soms stroef verliep.

PMR is een weinig prevalente aandoening, waardoor de ervaring met deze aandoening bij de bevraagde personen, zowel bij de peer review als bij de semi-gestructureerde interviews, mogelijk beperkt was.
Het aantal bevraagde artsen en patiënten was beperkt. Om selectiebias in de mate van het mogelijke te beperken werd geprobeerd zoveel mogelijk heterogeniteit tussen de bevraagde artsen en patiënten te creëren op vlak van leeftijd, geslacht en werkomgeving. Door de diagnosestelling en behandeling van een concrete casus te bespreken met de bevraagde artsen, werd geprobeerd zo weinig mogelijk sociaal wenselijke antwoorden te krijgen.
Bij afname van meer interviews is het waarschijnlijk dat er bijkomende informatie geleverd wordt gezien er nog geen inhoudelijke saturatie was bereikt.

In deze masterproef werden enkel de 2 opgestelde klinische vragen onderzocht. Zoals door de leescommissie reeds werd opgemerkt, zijn er voor een volledige richtlijn over de behandeling van PMR nog aanvullende aanbevelingen nodig, onder andere over geassocieerde medicatie, follow-up en doorverwijzing.

Besluit

In deze masterproef werden op basis van 2 klinische vragen 5 aanbevelingen geformuleerd over de behandeling van PMR. Deze aanbevelingen werden geformuleerd op basis van de Duodecim-richtlijn en een bronstudie van recente bronnen. Het niveau van bewijskracht van de onderliggende evidentie is eerder laag wat zich weerspiegelt in de GRADE's die aan de aanbevelingen werden toegekend. Een aantal van de aldus verkregen aanbevelingen werd verder geconcretiseerd door middel van addendums gebaseerd op expert opinion.

Het fundament van de geformuleerde aanbevelingen sluit aan bij de praktijk. Bijkomend onderzoek is echter nodig voor een beter onderbouwd behandelingsplan. De aangepaste aanbeveling om vanuit eerste lijn door te verwijzen naar reumatologie wanneer de reactie op corticosteroïden onvoldoende is of wanneer corticosteroïden schadelijk zijn moet nog toetsing aan de praktijk ondergaan. Om een meer volledige richtlijn te kunnen opstellen rond de behandeling van PMR is er bovendien nood aan bijkomende aanbevelingen over geassocieerde medicatie, follow-up en doorverwijzing.

Referenties

(1) The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation (version 2.0). Berlijn: The Adapte
Collaboration, 2009. Available from: www.g-i-n.net. [Accessed 4th September 2019].
(2) Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, et al. Adaptatie
Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2018; versie 7.
(3) The AGREE Next Steps Consortium. AGREE II-instrument. [Internet]. Available from: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations. [Accessed 20th february 2019].
(4) Grade Working Group.GRADE homepage. [Internet]. Available from: http://www. gradeworkinggroup.org/index.htm. [Accessed 4th September 2019].
(5) Hakvoort L, Dubbeld P, Ballieux MJP et al. NHG guideline Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Huisarts Wet 2010, 53(2): 88-98.
(6) Buttgereit F, Brabant T, Dinges H, et al. Behandlung der Polymyalgia Rheumatica. AWMF guideline 2017.
(7) NICE guideline Polymyalgia rheumatica, clinical knowledge summaries, 2019.
(8) Dasgupta B. Diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. Clincal Medicine 2010, 10(3): 270-274.
(9) Dasgupta B, Borg F, Hassan N, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. Rheumatology 2009, 49(1): 186-190.
(10) Dasgupta B, Cimmino M, Maradit-Kremers H, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2012, 71(4): 484-492.
(11) Dejaco C, Singh Y, Perel P, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis & Rheumatology 2015, 67(10): 2569-2580.
(12) Slart R, Glaudemans A, Chareonthaitawee P, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: Joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018.
(13) British Society for Rheumatology. Management of polymyalgia rheumatica, 2009.
(14) Duodecim.Polymyalgia Rheumatica. [Internet]. Available from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home. [Accessed 5th December 2018].
(15) Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, et al. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 1997, 40: 1873–8.
(16) Maradit Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 2007, 57:279–86.
(17) Nazarinia AM, Moghimi J, Toussi J. Efficacy of methotrexate in patients with polymyalgia rheumatica. Koomesh 2013, 14:265–70.
(18) Van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? Ann Rheum Dis 1996, 55:218–23.
(19) Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2004, 141:493–500.
(20) Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. J Rheumatol 1996, 23:624–8.

(21) Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. Clin Exp Rheumatol 2008, 26:395–400.
(22) Lee JH, Choi ST, Kim JS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). Rheumatol Int 2013, 33:1475–80.
(23) Pioro MH. Primary Care Vasculitis: Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. Prim Care 2018 Jun, 45(2):305-323.
(24) Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. Reumatismo 2018 Mar, 70(1):59-66.
(25) Nielsen BD, Dasgupta B. Perspectives and unmet needs in polymyalgia rheumatica. Providing the fundamental framework for the development of new treatment regimes in polymyalgia rheumatica. Reumatismo 2018 Mar, 70(1):1-9.
(26) Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia Rheumatica. Ann Intern Med 2017 May 2, 166(9):ITC65-ITC80.
(27) Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. JAMA 2016 Jun 14; 315(22):2442-58.
(28) Steel L, Bukhari M, Dasgupta B. 2015 EULAR-ACR recommendations for polymyalgia rheumatica: the message and next steps. Rheumatology (Oxford) 2016 Jun, 55(6):955-6.
(29) Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C, et al. Glucocorticoids for Management of Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. Rheum Dis Clin North Am 2016 Feb, 42(1):75-90.
(30) Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 2015 Oct, 74(10):1808-17.
(31) Owen CE, Buchanan RR, Hoi A. Recent advances in polymyalgia rheumatica. Intern Med J 2015 Nov, 45(11):1102-8.
(32) Schirmer M, Dejaco C, Dasgupta B, et al. Polymyalgia rheumatica: strategies for efficient practice and quality assurance. Rheumatol Int 2015 Nov, 35(11):1781-9.
(33) González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. Curr Rheumatol Rep 2015 Feb, 17(2):6.
(34) De Bandt M. Current diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. Joint Bone Spine 2014 May, 81(3):203-8.
(35) Sobrero A, Manzo C, Stimamiglio A. The role of the general practitioner and the out-of-hospital public rheumatologist in the diagnosis and follow-up of patients with polymyalgia rheumatica. Reumatismo 2018 Mar 27, 70(1):44-50.
(36) Albrecht K, Huscher D, Buttgereit F, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. Rheumatol Int 2018 Apr,38(4):569-577.
(37) Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced OsTeoporosis TOol (GIOTTO) study. Reumatismo 2017 May 22, 69(1):30-39.
(38) Quartuccio L, Gregoraci G, Isola M, et al. Retrospective analysis of the usefulness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: Results of a single-center cohort of 100 patients. Geriatr Gerontol Int 2018 Sep, 18(9):1410-1414.
(39) González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. Lancet 2017 Oct 7, 390(10103):1700-1712.

(40) Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. Clin Rheumatol 2016 May, 35(5):1367-75.
(41) Devauchelle-Pensec V. Has the time come for biotherapies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica? Joint Bone Spine 2016 Oct, 83(5):471-2.
(42) Lally L, Forbess L, Hatzis C, et al. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. Arthritis Rheumatol 2016 Oct, 68(10):2550-4.
(43) Muratore F, Pazzola G, Pipitone N, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. Expert Rev Clin Immunol 2016 Oct, 12(10):1037-45.
(44) Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. Ann Rheum Dis 2016 Aug, 75(8): 1506–1510.

Bijlagen

Bijlage 1: Onderzoeksprotocol voor aanvraag advies ethisch comité

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica
Version 1: Date submission	Date:12/11/2019
Version 2: Date resubmission	Date:20/11/2019
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date:Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promoter	Name: Prof. Dr. Vermandere Mieke
	Telephone: +32 16 37 72 81
	E-mail: mieke.vermandere@kuleuven.be
Following both questions should be answered:	
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES x NO □	
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval. YES x	
Sub-investigator – Student(s)	Name: Robijns Els
	Student number: r0304738
	Telephone: +32 493 70 19 89
	E-mail: els.robijns@student.kuleuven.be
	Name: Andries Laura
	Student number: r0308892
	Telephone: +32 498 46 04 65
	E-mail: laura.andries@student.kuleuven.be
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:

2. BACKGROUND AND RATIONALE

In onze masterproef adapteren we de Finse Duodecim richtlijn 'Polymyalgia Rheumatica' naar de Belgische zorgcontext. Aan de hand van klinische vragen rond de diagnostiek en behandeling van polymyalgia rheumatica werden relevante richtlijnen opgezocht via een systematisch literatuuronderzoek. Relevante richtlijnen werden beoordeeld op basis van het AGREE-II instrument. Nadien werd van de weerhouden richtlijnen de wetenschappelijke onderbouwing verder nagegaan en de aanbevelingen werden getoetst aan de Belgische zorgcontext. Een geadapteerde reeks aanbevelingen werd opgesteld. In een volgende stap zouden wij deze aanbevelingen graag via peer review (via de seminarie groepen) laten beoordelen op de helderheid van de aanbevelingen (taal van formulering) alsook op toepasbaarheid in onze Belgische gezondheidszorg context. Tevens zouden wij een expertenpanel - bestaande uit huisartsen, reumatologen en patiënten- willen ondervragen over hun ervaring met de diagnose en behandeling van polymyalgia rheumatica en hoe deze afwijkt van de door ons opgestelde aanbevelingen. Tot slot willen we hen bevragen wat hen ervan zou weerhouden om de door ons opgestelde aanbevelingen te volgen. Via deze implementatiefase willen we onze geadapteerde aanbevelingen terugkoppelen naar de dagelijkse praktijk en indien zij voldoende toepasbaar blijken kunnen de ontwikkelde praktijkrichtlijnen gepubliceerd worden op de database van EBPracticeNet.

3. STUDY OBJECTIVES

De volgende doelstellingen worden weerhouden bij het uitvoeren van deze studie:

-De toepasbaarheid van de aangepaste aanbevelingen over polymyalgia rheumatica in de Belgische huisartsenpraktijk nagaan.
-In kaart brengen hoe de diagnose en behandeling in de huisartsenpraktijk gebeurt en welke problemen zich hierbij voordoen, zowel bij artsen als patiënten.
-Helderheid van de aangepaste richtlijnen toetsen.
-Barrières voor het toepassen van de aangepaste richtlijnen opsporen.

Volgende primaire uitkomstmaat wordt nagestreefd:
De toepasbaarheid van de aangepaste aanbevelingen over polymyalgia rheumatica in de Belgische huisartsenpraktijk nagaan.

De volgende secundaire uitkomstmaten worden nagegaan:

-Hoe gebeurt de diagnosestelling en beleidsinstelling van patiënten met PMR in de huisartsenpraktijk?
-Gebeurt de diagnose en de behandeling van PMR momenteel in de eerste lijn? Of verwijzen huisartsen hiervoor door naar de tweede lijn?
-Welke problemen worden door huisartsen ervaren bij diagnosestelling van PMR?
-Zijn de aangepaste richtlijnen helder verwoord?
-Welke barrières weerhouden huisartsen ervan de aangepaste richtlijnen toe te passen?
-Hoe ervaren patiënten de diagnosestelling en behandeling van PMR door huisartsen?

4. RESEARCH METHOD

Het hoofddoel van deze studie is de toepasbaarheid van de aangepaste aanbevelingen over polymyalgia rheumatica in de Belgische huisartsenpraktijk nagaan via een kwalitatieve studie met semigestructureerde interviews.
Hiervoor zullen we initieel de helderheid en toepasbaarheid van onze aanbevelingen nagaan door dit te bevragen in 2 seminariegroepen. Waarbij de aanbevelingen zullen worden overlopen en de helderheid aan de hand van de Likertschaal wordt beoordeeld door de aanwezigen. Daarna zullen we op basis van een vragenlijst de toepasbaarheid in de praktijk bespreken.

Vervolgens zullen we aan de hand van semigestructureerde interviews de huidige praktijk rond diagnosestelling en beleid bij PMR, de ideeën over de aangepaste aanbevelingen en de mogelijke problemen bij het toepassen van deze aanbevelingen bevragen bij huisartsen, reumatologen en patiënten. Deze semigestructureerde interviews zullen plaatsvinden na het invullen van de informed

consent. De interviews worden gevoerd op basis van een vooraf opgestelde vragenlijst. Van deze interviews zullen audio-opnames worden gemaakt die nadien letterlijk zullen worden uitgetypt. De analyse van deze data zal berusten op een thematische analyse van de verworven interviews waarbij we op zoek zullen gaan naar terugkerende thema's, het verschil tussen de huidige praktijk en de richtlijnen, barrières voor implementatie van de aangepaste aanbevelingen, ...

Study flowchart
1) Peer review in de seminarie groepen op helderheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen.
2) Rekrutering huisartsen, reumatologen en patiënten met polymyalgia rheumatica.
3) Afname semigestructureerde interviews bij huisartsen, patiënten met PMR en reumatologen met audio-opnames.
4) Thematische analyse van uitgetypte audio-opnames (terugkerende thema's, verschil tussen huidige praktijk en richtlijn, …)

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

1. Peer review in de seminariegroepen:
   a. Verwacht aantal deelnemers: 2 stagecoördinatoren huisartsgeneeskunde en 22 studenten huisartsgeneeskunde van het 9de jaar opleiding.
   b. Inclusiecriteria:
      i. Huisarts of huisarts in opleiding in de Belgische zorgcontext.
      ii. Ondertekening van de informed consent om deel te nemen aan de studie.
   c. Exclusiecriteria:
      i. Onvoldoende Nederlands kunnen om de vragen van de vragenlijst te kunnen beantwoorden in het Nederlands.

2. Semigestructureerde interviews:
   a. Verwacht aantal deelnemers: 4 tot 8 huisartsen, 2 tot 3 patiënten met PMR en 1 tot 2 reumatologen.
   b. Inclusiecriteria:
      i. Informed consent om deel te nemen aan de studie.
      ii. Huisartsen en reumatologen: minimaal 1 patiënt met PMR gediagnosticeerd en/of behandeld hebben.
      iii. Patiënten: gediagnosticeerd zijn met PMR.
   c. Exclusiecriteria:
      i. Onvoldoende Nederlands kunnen om de vragen van de vragenlijst te kunnen beantwoorden in het Nederlands.
      ii. Diagnose en beleid niet opgesteld in een Belgische zorgcontext.

5.2 Expected duration

Fase 1: Peer review in seminarie groepen: Tussen november 2019 en januari 2020.
De participatie van de deelnemers uit de seminarie groepen is enkel vereist gedurende het invullen van de vragenlijst en de daaropvolgende discussie. Dit zal vermoedelijk tussen de 30 en 60 minuten duren.

Fase 2: Semigestructureerde interviews met artsen en patiënten: November 2019 tot maart 2020.
De participatie van de patiënten en artsen is enkel vereist gedurende de afname van het interview. Dit zal afhankelijk van de uitgebreidheid van de antwoorden vermoedelijk tussen de 30 en 90 minuten duren.

Fase 3: Data-analyse en rapportage: november 2019 - mei 2019.

Fase 4: Indienen master thesis: mei 2019.

5.3 Recruitment

Wij zullen de artsen en patiënten persoonlijk uitnodigen tot deelname aan de studie (telefonisch, fysiek of via mail) en hen aan de hand van de bijgevoegde informatiebrief informeren over de methode en doelstellingen. Wanneer deze personen toezeggen zal een moment en locatie gepland worden waarop het interview zal plaatsvinden. Bij de start van het interview zal het geïnformeerde toestemmingsformulier overlopen en vervolledigd worden. Enkel bij instemming en ondertekening van de geïnformeerde toestemming, zal het interview plaatsvinden. Er wordt duidelijk medegedeeld dat de deelnemer niet verplicht is om deel te nemen. Zowel voor het deelnemen als het niet deelnemen, als voor het vroegtijdig beëindigen van het onderzoek, zijn er geen negatieve of positieve gevolgen voor de arts/patiënt. Het interview kan op elk moment worden beëindigd. De data van niet afgeronde interviews zullen niet worden opgenomen in de data-analyse en zullen worden bewaard volgens het verderop beschreven protocol (in overeenstemming met de informed consent).
Om selectiebias in de mate van het mogelijke te beperken zullen we zoveel mogelijk heterogeniteit (leeftijd, geslacht, stedelijk/landelijk, ..) tussen de bevraagde artsen en patiënten proberen te creëren.

6. ANALYSIS

De data analyse zal voornamelijk berusten op een thematische analyse van de verworven interviews waarbij we op zoek zullen gaan naar terugkerende thema's, het verschil tussen de huidige praktijk en de richtlijnen, barrières voor implementatie van de aangepaste aanbevelingen, ... Er zal bijgevolg enkel descriptieve statistiek worden toegepast tijdens de verwerking van de gegevens, maar geen verdere statistische verwerking.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Alle gegevens die tijdens dit onderzoek worden verzameld zullen vertrouwelijk behandeld worden. Na informed consent zullen anonieme audio-opnames worden gemaakt van de semigestructureerd interviews. Er wordt geen beeldmateriaal verzameld. De geluidsopnames zullen na afloop van de interviews beluisterd en letterlijk uitgetypt worden voor analyse door de betrokken onderzoekers. De transcripts van deze interviews zullen volledig geanonimiseerd worden. Tijdens het onderzoek worden de audio-opnames en de transcripts met de grootst mogelijke zorg bewaard en beveiligd. Deze gegevens worden bewaard op de persoonlijke computers van de onderzoekers die met een wachtwoord beveiligd zijn. Informatie betreffende de identificatie van de deelnemers zal niet op dezelfde locatie bewaard worden. Alle verzamelde gegevens onder vorm van audio-opnames, notities en dagboekgegevens van afspraken zullen na het uitvoeren van de data-analyse worden vernietigd. De transcripts zullen, conform het beleid van de KU Leuven, gedurende minstens vijf jaar veilig bewaard worden. De transcripts worden hiervoor overgemaakt aan de promotor na het beëindigen van het onderzoek.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents, including personal data which is not exclusively limited to patient data (the "Information"). In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion.

Data collected in the framework of a Master's thesis, in particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data, requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis, the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he / she comes into contact;*

- *He / she will only process and collect data that is relevant and necessary for his / her Master's thesis;*
- *He / she will not share information with persons not directly involved within the framework of his / her research;*
- *He / she will take all necessary steps to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*
- *He / she will handle with care and responsibility the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' health and medical information, is subject to compliance with applicable personal data protection legislation.

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

Als aanspreekpunt in het kader van ongewenste gebeurtenissen zijn zowel de hierboven vermelde onderzoekers alsook onze promotor vermeld in de informatiebrief en de informed consent bereikbaar. Aangezien het gaat om een kwalitatieve studie met semigestructureerde interviews over een niet gevoelig onderwerp, verwachten we geen problemen omtrent de veiligheid van de onderzochte patiëntenpopulatie en artsen. Indien zich toch problemen zouden voordoen, zal onmiddellijk contact opgenomen worden met onze promotor.

9. APPROVAL

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place.

10. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective journal.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

-Petterson T. Polymyalgia rheumatica. Internet site: Evidence-Based Medicine Guidelines. Laatste update: 4.6.2019. Beschikbaar via: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home. Geraadpleegd op 28.10.2019

-Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2018; versie 7.

13. ANNEXES

INFORMED CONSENT

Exemplaar voor de deelnemer

Titel van de studie: Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica
Onderzoeksinstelling: KU Leuven
Ethisch comité: *EC Onderzoek UZ/KU Leuven*
Onderzoekers:
Robijns Els, huisarts in opleiding, els.robijns@student.kuleuven.be
Andries Laura, huisarts in opleiding, laura.andries@student.kuleuven.be
Promotor: Prof. Dr. Vermandere Mieke, mieke.vermandere@kuleuven.be

I Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een onderzoek naar de huidige diagnose en behandeling

van polymyalgia rheumatica en de toepasbaarheid van nieuwe richtlijnen hieromtrent in de huisartsenpraktijk. Om u te helpen beslissen of u al dan niet aan deze studie wenst deel te nemen, willen we u vragen even de tijd te nemen om onderstaande informatie voor deelnemers door te nemen, zodat u een welbewuste beslissing kunt nemen. Dit wordt een “geïnformeerde toestemming” genoemd.
Wij vragen u de volgende pagina’s met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker.
Dit document bestaat uit essentiële informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en eventuele bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze studie deelneemt, moet u weten dat:

- Deze studie opgesteld is na evaluatie door de Ethische Commissie (EC) Onderzoek UZ/KU Leuven.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten zonder hiervoor een reden op te geven.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de onderzoekers.

Doelstellingen en verloop van de studie

Deze studie wil de aan de Belgische zorgcontext aangepaste aanbevelingen van de Finse richtlijn rond Polymyalgia Rheumatica terugkoppelen naar de dagelijkse praktijk. Dit om de toepasbaarheid van de aangepaste richtlijnen in de huisartsenpraktijk na te gaan. Tevens wil de studie de huidige aanpak van polymyalgia rheumatica toetsen aan deze aangpaste richtlijnen door een expertenpanel te bevragen. Dit panel bestaat uit huisartsen, reumatologen en patiënten. Indien de aanbevelingen voldoende toepasbaar blijken kunnen de ontwikkelde praktijkrichtlijnen gepubliceerd worden op de database van EBPracticeNet. Dit is een verzameling van richtlijnen die huisartsen ondersteunen

Wij nodigen u uit om aan deze studie deel te nemen omdat u als arts (in opleiding) of als patiënt met polymyalgia rheumatica informatie kan verstrekken over de huidige aanpak van polymyalgia rheumatica en de toepasbaarheid van de aangepaste richtlijnen in de Belgische zorgcontext kan beoordelen. U kan ons ook informatie geven over hoe de huidige aanpak verschilt van de aanpak voorgesteld in de nieuwe aangepaste richlijnen.

Aan deze studie zullen ongeveer tien artsen, drie patiënten en 22 huisartsen-in-opleiding deelnemen. Om aan deze studie te kunnen deelnemen, moet u als huisarts / reumatoloog ervaring hebben in de diagnose of behandeling van minstens één patiënt met polymyalgia rheumatica of als patiënt ooit gediagnosticeerd zijn met polymyalgia rheumatica. Alleen patiënten wiens diagnose en beleid werden opgesteld in een Belgische zorgcontext worden bevraagd. Alleen artsen (in opleiding) werkzaam in de Belgische zorgcontext worden bevraagd. Alle artsen(in opleiding) en/of patiënten die het Nederlands onvoldoende machtig zijn om de vragen in het Nederlands te beantwoorden worden uitgesloten alsook de deelnemers die geen informed consent formulier wensen te ondertekenen.

Aan artsen en patiënten zal de onderzoeker vragen om deel te nemen aan een interview dat peilt naar uw ervaring met de diagnose en behandeling van polymyalgia rheumatica alsook naar uw visie op de aangepaste richtlijnen. Deelname aan het interview zal ongeveer 60 minuten van uw tijd in beslag nemen en het interview zal afgenomen worden na persoonlijke afspraak op een locatie van uw voorkeur door middel van een semigestructureerde vragenlijst. Er zullen audio-opnames gemaakt worden. Deze interviews zullen doorgaan in de periode van november 2019 tot april 2020.

Aan huisartsen in opleiding en de stagecoördinatoren zal de onderzoeker vragen deel te nemen aan een focusgroepgesprek dat peilt naar uw mening over de helderheid en toepasbaarheid van de aangpaste duodecimrichtlijnen rond de diagnose en behandeling van polymyalgia rheumatica. Deelname aan dit gesprek zal ongeveer 30 minuten van uw tijd in beslag nemen en zal plaatsvinden tijdens één van de seminaries tussen november 2019 en januari 2020. De helderheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen zal beoordeeld worden aan de hand van een vijfdelige Likert-schaal. De toepasbaarheid van de aanbevelingen wordt daarna in groep bediscussieerd.

Beschrijving van de risico's en van de voordelen

De behandeling die u werd voorgesteld werd op de gebruikelijke manier voorgeschreven, in overeenstemming met de voorwaarden voor goede medische praktijk en onafhankelijk van uw eventuele deelname aan deze studie. We zullen u geen enkele aanvullende procedure voor diagnose of opvolging voorstellen. Het beslissen om niet deel te nemen aan de studie zal ook geen gevolgen hebben op uw zorg als patiënt.

Uw deelname aan deze studie houdt geen enkel gezondheidsrisico in.

U heeft zelf geen voordeel van deelname aan dit onderzoek; u kan wel, door het delen van uw kennis en/of ervaringen, bijdragen aan het ontwikkelen van aan de Belgische zorgcontext aangepaste richtlijnen voor polymyalgia rheumatica. En zo bijdragen aan de toekomst van de zorg voor patiënten met polymyalgia rheumatica.

Intrekking van uw toestemming

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen.

Als u wel meedoet, kan u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft hiervoor geen reden te geven

Als u aan deze studie deelneemt, vragen wij om:

- Ten volle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.
- De onderzoekers de toelating te bieden tot contact met uw huisarts voor het verzamelen van aanvullende informatie.

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook in geval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoeker Andries Laura via (laura.andries@student.kuleuven.be) of via het telefoonnummer +32 34 49 31 32 en de hoofdonderzoeker (Prof. Dr. Vermandere Mieke) via het telefoonnummer +32 16 37 72 81 (werkuren) of via e-mail (mieke.vermandere@kuleuven.be).

Als u vragen hebt met betrekking tot uw rechten als deelnemer aan de studie, kan u contact opnemen met de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven (ec@uzleuven.be; 016 34 86 00 (werkdagen tussen 10 en 11 uur))

Titel van de studie: Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica

II Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en indien gewenst met een door mij gekozen persoon te overleggen.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten. Daarvoor hoef ik geen reden op te geven en ik weet dat er geen nadeel voor mij kan ontstaan.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de onderzoekers de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Europese en Belgische wetgeving ter zake.

Ik ga ermee akkoord / Ik ga er niet mee akkoord (doorhalen wat niet van toepassing is) dat mijn huisarts of andere specialisten die zich met mijn gezondheid bezighouden, indien nodig worden gecontacteerd om aanvullende informatie over mijn gezondheid te verkrijgen.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Onderzoeker
Ik ondergetekende .....[naam, voornaam], onderzoeker, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen met deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.
Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de onderzoeker

Titel van de studie: Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica

III Aanvullende informatie

1: Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van de deelnemer aan een klinische studie

Ethisch comité
Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité, namelijk EC Onderzoek UZ/KU Leuven, dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen.
U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.
Vrijwillige deelname
Aarzel niet om alle vragen te stellen die u nuttig vindt voordat u tekent. Neem de tijd om er met een vertrouwenspersoon over te praten, als u dit wenst.
U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen. Uw beslissing zal in geen geval nadelige gevolgen hebben voor u.
Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie voor deze studie heeft gegeven. U zult het voor u bestemde exemplaar ontvangen.
Kosten in verband met uw deelname
U zult geen vergoeding krijgen voor uw deelname aan deze studie. Uw deelname zal echter voor u geen bijkomende kosten met zich meebrengen.
Vertrouwelijkheidgarantie
Uw deelname aan de studie betekent dat de onderzoekers gegevens over u verzamelen en gebruiken voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.
Uw gegevens zullen worden verwerkt overeenkomstig de Europese Algemene Verordening inzake Gegevensbescherming (AVG) en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens. KU Leuven is de verwerkingsverantwoordelijke voor uw gegevens.
U hebt het recht om aan de onderzoekers te vragen welke gegevens zij over u hebben verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn[1].
De onderzoekers zijn verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.
Dit betekent dat zij zich ertoe verbinden om uw naam nooit bekend te maken in het kader van een publicatie of een conferentie en dat zij uw gegevens zullen coderen (uw identiteit zal worden vervangen

1 Deze rechten zijn bepaald door de Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), door de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van natuurlijke personen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

door een identificatiecode in de studie). De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren [2].
De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de ethische comités, aan andere onderzoekers en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm.
Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).
De opdrachtgever verbindt zich ertoe om de verzamelde gegevens enkel in het kader van deze studie te gebruiken.
Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

Bij studies die **NIET plaatsvinden in UZ Leuven**: Indien u vragen hebt over hoe wij uw gegevens gebruiken of uw recht op inzage, correctie, eventueel stopzetting van de verdere verwerking wil uitoefenen, dan kan u hiervoor steeds terecht bij uw arts-onderzoeker op volgend contactadres : (verduidelijken). Indien u naderhand nog bijzondere aandachtspunten heeft of klacht wenst neer te leggen, kan u terecht bij het privacyteam van de KU Leuven op privacy@kuleuven.be

Tot slot, indien u een klacht heeft over de verwerking van uw gegevens, kunt u contact opnemen met de Belgische toezichthoudende instantie die toeziet op de naleving van de grondbeginselen van de bescherming van persoonsgegevens:

De Belgische toezichthoudende instantie heet:
Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35,
1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact(at)apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Exemplaar voor de onderzoeker

Kopie van exemplaar hierboven zal worden gebruikt.

INTERVIEWGUIDES EN VRAGENLIJSTEN

LEIDRAAD VOOR SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW BIJ PATIËNT

DEMOGRAFIE

Geslacht:	Man / Vrouw
Leeftijd:	Jaar
Aantal jaren sinds diagnose:	Jaar
Tijd tussen de eerste klachten en diagnose:	Weken/ Maanden / Jaren
Diagnose gesteld door:	Huisarts / Reumatoloog / ....
Opvolging door:	Huisarts / Reumatoloog / ...
Type van ziekenhuis (indien van toepassing)	Regionaal / Universitair / ...
Bent u nog onder behandeling?	Ja / Neen

2 De database met de resultaten van de studie zal dus geen elementen bevatten zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

DIAGNOSE

1. Welke klachten had u voordat de diagnose gesteld werd?
2. Ik zou graag de verdere diagnostische testen bespreken die bij u werden uitgevoerd.
    a. Weet u welke bloedonderzoeken bij u werden aangevraagd? Waarom?
    b. Welke beeldvormende onderzoeken werden bij u uitgevoerd? (Echografie / MRI / PET-CT/ andere?) Vond u deze een meerwaarde om de diagnose te stellen?
    c. Werd er een proefbehandeling met corticosteroïden gestart? Zo ja, heeft u een positieve/negatieve respons gehad op deze behandeling? Hoe stond u hier tegenover?
    d. Welke van de bovenstaande aangehaalde testen vond u als doorslaggevend voor de diagnosestelling?
    e. Welke problemen ervaarde u bij de diagnose stelling?

BEHANDELING

3. Ik zou graag ook uw behandeling bespreken.
    a. Hoe werden uw klachten behandeld voor de diagnose PMR gesteld was? (kinesitherapie? infiltraties? NSAIDS?) Had u hier effect van?
    b. Eens de diagnose gesteld werd, is de huisarts zelf een behandeling gestart of stuurde hij/zij u door naar het ziekenhuis? Waarom werd deze beslissing genomen?
    c. Werd er medicatie opgestart? (glucocorticoïden, methotrexaat, azathioprine, …) Zo ja,door wie (huisarts, specialist, andere), in welke dosis, hoelang?
    d. Had u nevenwerkingen van de behandeling?
    e. Hoe verliep uw behandeling verder (Afbouw van medicatie? Herval? Herstart medicatie?)
    f. Welke niet-medicamenteuze adviezen kreeg u mee? (Kinesitherapie, sport, arbeidsongeschiktheid, ...) Volgde u alternatieve therapieën?
    g. Hoe werd u verder opgevolgd? Wie volgde u op?
    h. Welke informatie betreffende de prognose kreeg u?
    i. Is uw pijn door PMR momenteel onder controle?
    j. Welke problemen ervaarde u bij de behandeling? Hielden uw zorgverleners rekening met uw persoonlijke wensen?

Heeft u nog opmerkingen?

VOORSTELLING VAN DE GEADAPTEERDE RICHTLIJNEN

1. Gaat u akkoord met de aangepaste richtlijnen? Waarom wel/niet?
2. Welke barrières ervaart u om deze aanbevelingen te volgen?

LEIDRAAD VOOR SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW BIJ ARTS

DEMOGRAFIE

Geslacht:	Man / Vrouw
Leeftijd:	Jaar
Beroep:	Huisarts / Reumatoloog
Aantal jaren ervaring:	Jaar
Ligging van de praktijk:	Landelijk / stedelijk
Type van praktijk (indien van toepassing)	Solo / groepspraktijk / wijkgezondheidscentrum / ...
Type van ziekenhuis (indien van toepassing)	Regionaal / universitair / ...

DIAGNOSE (LIEFST AAN DE HAND VAN EEN SPECIFIEKE PATIËNT)

1. Op basis van welke patiënten kenmerken dacht u bij deze patiënt aan de diagnose van PMR?
2. Ik zou graag de verdere diagnostische testen bespreken die bij deze patiënt werden uitgevoerd.
    a. Welke laboratoriumtesten werden aangevraagd bij deze patiënt? Welke differentieel diagnose wou u zou stellen? Hoe hebben deze testen uw diagnostisch landschap beïnvloed?
    b. Welke beeldvormende onderzoeken werden uitgevoerd bij deze patiënt? Vond u deze een meerwaarde om de diagnose te stellen.
    c. Werd er een proefbehandeling met corticosteroïden gestart? Zo ja, heeft een

positieve/negatieve respons invloed gehad op het bevestigen van uw werkdiagnose?

d. Welke van de bovenstaande aangehaalde testen vond u als doorslaggevend voor de diagnosestelling?
e. Welke problemen ervaarde u bij de diagnose stelling?

Behandeling (liefst aan de hand van een specifieke patiënt)

3. Ik zou graag de behandeling van deze patiënt bespreken.
    a. Werd er reeds een behandeling gestart voor de uiteindelijke diagnose werd gesteld? Zo ja, welke? (kinesitherapie, infiltraties, NSAID's, …)
    b. Voor huisartsen: Eens de diagnose bij deze patiënt gesteld werd, bent u zelf een behandeling gestart of heeft u doorverwezen naar de tweede lijn? Waarom nam u deze beslissing?
    c. Welke initiële behandeling startte u op? Welke dosis? Waarom?
    d. (Indien van toepassing) Bij onvoldoende respons op deze behandeling, werd er andere medicatie gestart?
    e. Hoe werd de patiënt verder opgevolgd? Werd er medicatie geassocieerd of afgebouwd en op welke termijn?
    f. Welke niet-medicamenteuze adviezen gaf u de patiënt mee? (Kinesitherapie, sport, arbeidsongeschiktheid, ...)
    g. Welke informatie betreffende de prognose gaf u aan deze patiënt?
    h. Welke problemen ervaarde u bij de behandeling van uw patiënt met PMR?

Voorstelling van de geadapteerde richtlijnen

1. Gaat u akkoord met de aangepaste richtlijnen? Waarom wel/niet?
2. Welke barrières ervaart u om deze aanbevelingen toe te passen?
3. Welke zaken doet u op heden anders dan omschreven in de aanbevelingen? Waarom?

Peer Review seminariegroepen: vragenlijsten polymyalgia Rheumatica

Demografische gegevens:

- Geslacht: M / V
- Leeftijd: jaar
- U bent: Huisarts / HAIO

Scoring van de richtlijnen

Diagnose van PMR

1. **We bevelen aan om de sedimentatie en het CRP te bepalen bij elke patiënt met een vermoeden van polymyalgia rheumatica. De laboratoriumtests wijzen op de typische bevindingen van een gegeneraliseerde ontsteking: een verhoogde sedimentatie en/of een duidelijk verhoogde CRP-concentratie. (GRADE 1B)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

2. **We suggereren om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaal diagnose tussen polymyalgia rheumatica en elderly onset reumatoïde artritis de reumafactor en de anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) te bepalen. Deze zijn doorgaans negatief bij polymyalgia rheumatica. De aanwezigheid van anti-citrulline antistoffen in een patiënt met klinische symptomen van polymyalgia rheumatica is erg suggestief voor een elderly onset reumatoïde artritis. (GRADE 2B)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

3. **Wij bevelen aan om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaal diagnose tussen polymyalgia rheumatica en een myopathie (o.a. myositis) de creatine kinase concentratie te bepalen. De creatine kinase concentratie is normaal bij patiënten met polymyalgia rheumatica. (GRADE 1C)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

4. **Wij suggereren om niet routinematig een echografie van de schouders en de heupen uit te voeren bij alle patiënten met een vermoeden van polymyalgia rheumatica. Echografie kan gebruikt worden om te differentiëren tussen PMR en niet-inflammatoire PMR nabootsende schouderaandoeningen. Echografie kan niet gebruikt worden om PMR van reumatoïde artritis te onderscheiden. Vaak onthult het onderzoek bursitis (t.h.v. schouders/heupen), biceps tenosynovitis of glenohumerale/heup synovitis. (GRADE 2C)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

5. **Wij raden af om routinematig MRI of PET-CT beeldvorming uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van polymyalgia rheumatica. Door middel van beide onderzoeken kan weke delen inflammatie aangetoond worden. PET-CT kan mogelijks ook subklinische inflammatie van de wanden van de grote arteries aantonen. (GRADE 1C)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

6. **Wij suggereren dat een diagnose op basis van klinische bevindingen vaak voldoende is: een leeftijd ouder dan 50 jaar, typische klinische kenmerken, een verhoogde sedimentatie en/of CRP en een snelle subjectieve respons op een lage dosis corticosteroïden (12-16 mg methylprednisolone/dag). Indien de klachten niet verminderen binnen 3 tot 5 dagen, dan moet getwijfeld worden aan de correctheid van de diagnose. Grotere dosissen corticosteroïden zijn zelden nodig. (GRADE 2C)**

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

Behandeling van PMR

7. **We bevelen aan polymyalgia rheumatica te behandelen met een lage dosis glucocorticoïden. Dit zal de symptomen meestal doen verdwijnen of verlichten binnen een paar dagen. (GRADE 1C)**
   Duodecim richtlijn:
   - De aanvangsdosis van methylprednisolone is 12-16 mg/dag. Grotere glucocorticosteroïddoses zijn zelden nodig.
   - De initiële dosis wordt gedurende 2-4 weken voortgezet. Daarna kan de dosis geleidelijk afgebouwd worden, terwijl de symptomen en CRP opgevolgd worden (CRP is een gevoeligere en snel reagerende parameter dan sedimentatie).
   - De methylprednisolonedosering wordt in eerste instantie verlaagd met 2 mg per maand, daarna langzamer. De onderhoudsdosis varieert van 4 tot 6 mg per dag.

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

8. **We bevelen een zo kort mogelijke behandelingsduur aan. (GRADE 1C)**
   Duodecim richtlijn:
   De behandelingsduur is (6-)12-24 maanden. Sommige patiënten hebben jarenlang glucocorticoïden nodig of kunnen de medicatie onmogelijk stopzetten.

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

9. We suggereren dat methotrexaat aan glucocorticoïden kan worden toegevoegd wanneer de reactie op glucocorticoïden onvoldoende is of wanneer glucocorticoïden schadelijk zijn (osteoporose, diabetes). (GRADE 2C)

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

10. We suggereren dat azathioprine aan methylprednisolone kan worden toegevoegd wanneer de reactie op methylprednisolone onvoldoende is of wanneer methylprednisolone schadelijk is (osteoporose, diabetes). (GRADE 2C)

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

---

11. We suggereren een individueel oefenprogramma te overwegen bij patiënten met PMR om de spiermassa en -functie te behouden en om het valrisico te reduceren. (GRADE 1C)

Vindt u deze aanbeveling helder en duidelijk?

Zeer helder	Helder	Neutraal	Niet helder	Zeker niet helder

Vindt u deze aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker toepasbaar	Toepasbaar	Neutraal	Niet toepasbaar	Zeker niet toepasbaar

Wat zijn volgens u belemmerende EN/OF bevorderende factoren? (Patiëntgebonden, artsgebonden, praktijk, omgevingsgebonden, materiaal).

Bijlage 2: Advies ethisch comité

Ons kenmerk: MP012172
Uw kenmerk: Masterproef studie: Adaptatie van de Duodecim richtlijn polymyalgia rheumatica - Behandeling bij PMR
Leuven, 09-12-2019
DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES
Geachte Mieke Vermandere
Geachte Els Robijns, Laura Andries
De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 09-12-2019
Semigestructureerde interviews over de huidige praktijk rond diagnosestelling en beleid bij PMR. De commissie heeft geen bezwaren bij voorliggende studie.
Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.
De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.
Dit gunstig advies betreft de indiening van 20-11-2019 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.
De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.
De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.
Met vriendelijke groet,
Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven
Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuven 36

Aandachtspunten (indien van toepassing)

De Ethische Commissie UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist.

De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale

Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk.

Bovendien dient u, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Bijlage 3: Informatiebrief

Geachte patiënt / Geachte collega,
Voor onze masterthesis aan de KU Leuven met als onderwerp *"Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica"* doen wij beroep op uw gewaardeerde medewerking.

Inleiding
Polymyalgia rheumatica (PMR) is een reumatische aandoening die gepaard gaat met pijn in de schouder- en heupgordel en vooral mensen boven de 50 jaar treft.
Typische klachten omvatten pijn en (ochtend)stijfheid in de schouders, de bovenarmen, het bekken en de bovenbenen. De klachten ontstaan eerder abrupt en kunnen gepaard gaan met algemene symptomen zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, verminderde eetlust en koorts.
Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnose van PMR. Vaak is het moeilijk om de diagnose te onderscheiden van andere aandoeningen zoals reumatoïde arthritis, myositis en andere musculoskeletale aandoeningen die pijn kunnen veroorzaken in deze regio. Ook rond de behandeling van deze aandoening zijn er verschillende aanbevelingen terug te vinden.
Bij het instellen van een diagnose en een beleid baseert een huisarts zich vaak op aanbevelingen uit evidence based richtlijnen. Deze worden door expertpanels ontwikkeld. Zo ontwikkelde de Finse artsenvereniging Duodecim reeds "EBM guidelines" over polymyalgia rheumatica. Deze richtlijnen mogen echter niet onbezonnen in België gebruikt worden, aangezien ze niet aangepast zijn aan de Belgische zorgcontext. In onze masterproef adapteren we de Finse Duodecim richtlijn 'Polymyalgia Rheumatica' naar de Belgische zorgcontext.

Studieopzet
Het algemene opzet van deze studie is het onderzoek naar toepasbaarheid van de geadapteerde duodecimrichtlijnen betreffende polymyalgia rheumatica in de Belgische zorgcontext.
In een eerste fase van dit onderzoek wordt de helderheid van de aanbevelingen in deze richtlijn nagegaan door de aanbevelingen te laten beoordelen door 2 groepen huisartsen in opleiding.
In een tweede fase willen we artsen en patiënten bevragen naar hun ervaring met polymyalgia rheumatica en naar hun visie op de geadapteerde aanbevelingen via persoonlijke interviews om zo mogelijke barrières voor het toepassen van deze aanbevelingen op te sporen. Deze interviews zullen doorgaan na een persoonlijke afspraak op een locatie naar keuze.
Het onderzoek bestaat uit een interview (ongeveer 1 uur) waarvan een geluidsopname wordt gemaakt om verwerking van de informatie mogelijk te maken. Aan de hand van uw ervaringen kunnen wij de aanbevelingen voor de geadapteerde richtlijn van polymyalgia rheumatica verbeteren.

Ethische goedkeuring
Deze studie werd goedgekeurd door de Ethische Commissie Onderzoek UZ / KU Leuven. Ze wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki betreffende de bescherming van de deelnemers aan klinische studies. Dit onderzoek gebeurt onder supervisie van Prof. Dr. Mieke Vermandere.

Toestemming
Samen met deze brief ontvangt u een toestemmingsformulier waarin de voorwaarden voor het onderzoek duidelijk worden omschreven. Het stipuleert dat u volledig vrij bent om al dan niet deel te nemen. U kunt ook op ieder ogenblik de medewerking stopzetten zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven. Deze bepalingen garanderen u verder een correcte en anonieme verwerking en bewaring van alle gegevens (interviews, notities, video- en audiotapes…) tijdens het onderzoek. Na beëindiging van de analyse worden deze data vernietigd.

Voordelen en vergoeding
U heeft zelf geen voordeel van deelname aan dit onderzoek; u kan wel, door het delen van uw kennis en/of ervaringen, bijdragen aan het ontwikkelen van aan de Belgische zorgcontext aangepaste richtlijnen voor polymyalgia rheumatica. En zo bijdragen aan de toekomst van de zorg voor patiënten met polymyalgia rheumatica.
De deelname aan de studie brengt voor u geen enkele kost mee, maar ook geen financieel voordeel.

Vragen
Als u vragen hebt met betrekking tot uw rechten als deelnemer aan de studie, kan u contact opnemen met de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven (ec@uzleuven.be; 016 34 86 00 (werkdagen tussen 10 en 11 uur).

Alvast bedankt voor uw gewaarde medewerking en met vriendelijke groeten,
Robijns Els, huisarts in opleiding (els.robijns@student.kuleuven.be)
Andries Laura, huisarts in opleiding (laura.andries@student.kuleuven.be)

Promotor: Prof. Dr. Mieke Vermandere (mieke.vermandere@kuleuven.be)