Adaptatie Duodecim richtlijn:

Polymyalgia Rheumatica

Diagnostisch onderzoek bij polymyalgia rheumatica

Els Robijns, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Mieke Vermandere, KU 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

Context In deze masterthesis wordt de Finse Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica* geadapteerd naar de Belgische gezondheidszorgcontext. Dat gebeurde op aangeven van EBPracticeNet, een online referentieplatform voor Evidence Based Practice voor alle Belgische zorgverleners, omdat die richtlijn aan herziening toe was.

Onderzoeksvragen In deze masterthesis zullen de volgende klinische vragen aan bod komen: "Wat is de diagnostische waarde van laboratoriumtesten bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van polymyalgia rheumatica?", "Wat is de diagnostische waarde van beeldvormend onderzoek bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van polymyalgia rheumatica?" en "Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van polymyalgia rheumatica?" De masterthesis van mijn thesispartner dr. Laura Andries geeft meer inzicht in de behandeling van polymyalgia rheumatica.

Methode Er werd gebruikgemaakt van de procedure beschreven in *Adaptie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBPracticeNet.be*[1] om de richtlijn te adapteren. In een eerste screeningsfase werden klinische vragen opgesteld waarna gezocht werd naar relevante richtlijnen. De geselecteerde richtlijnen werden verder gescreend op hun inhoud en geëvalueerd aan de hand van het AGREE II instrument. De gevonden aanbevelingen werden achtereenvolgens gewaardeerd op basis van samenhang, courantheid en toepasbaarheid. Op basis van de klinische vragen werden de verschillende aanbevelingen vergeleken en werd hun wetenschappelijke onderbouwing beoordeeld. Voor klinische vragen zonder duidelijke aanbevelingen werd een de novo literatuurstudie opgezet. Waar nodig werden de originele Duodecim aanbevelingen geadapteerd. De eerste fase werd afgesloten door een nazicht door de leescommissie van EBPracticeNet. In een tweede fase werd een eerste versie van de aanbevelingen opgesteld. Die werd in een derde fase getoetst in de praktijk door middel van een peerreview en het opstellen van een praktijkconsensus na bevraging van een expertenpanel.

Resultaten Er werden twee relevante richtlijnen weerhouden in de screeningsfase, namelijk een richtlijn uit 2015 van de European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Collaborative Initiative en één uit 2010 van het Nederlands Huisartsen Genootschap. De aanbevelingen werden geadapteerd op basis van deze richtlijnen en aanvullingen uit relevante recente literatuur. Er werden enkele nuanceringen aangebracht in de originele Duodecim richtlijnen. Er wordt aanbevolen om bij elke patiënt de sedimentatie en het CRP te bepalen. Een diagnose op basis van klinische bevindingen in combinatie met gestegen CRP en/of sedimentatie is vaak voldoende. Bij twijfel met andere differentiaaldiagnoses kan overwogen worden om het creatine kinase of de reumafactor en de anti-citrulline-antistoffen te bepalen. Het routinematig uitvoeren van bijkomende beeldvormende onderzoeken wordt afgeraden. Toetsing bij een expertenpanel toonde aan dat de aanbevelingen grotendeels overeenkomen met de aanpak in de hedendaagse praktijk.

Conclusies De Duodecim richtlijn *Polymyalgia rheumatica* werd geadapteerd naar de Belgische gezondheidszorgcontext en bevat aanbevelingen met betrekking tot het stellen van de diagnose.

Trefwoorden ICPC-code: L99.12 Polymyalgia rheumatica, ICD 10: M35.3 Polymyalgia rheumatica.

Contact els.robijns@outlook.com

Inhoudsopgave

Inleiding 1

Methodologie 1

Fase 1: Screeningsfase 2

Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen 2

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 2

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 2

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 3

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 4

Stap 6: Nazicht door de leescommissie 4

Fase 2: Adaptatiefase 4

Stap 7: Eerste versie opmaken 4

Fase 3: Implementatiefase 4

Stap 8: Peerreview 4

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus 5

Resultaten 5

Fase 1: Screeningsfase 5

Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen 5

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 6

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 6

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 7

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 12

Stap 6: Nazicht door de leescommissie 12

Fase 2: Adaptatiefase 12

Stap 7: Eerste versie opmaken 12

Fase 3: Implementatiefase 15

Stap 8: Peerreview 15

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus 17

Discussie 19

Conclusie 21

Dankwoord 22

Referenties 23

Bijlagen 26
Bijlage 1: Laatste versie van Engelstalige Duodecim richtlijn “Polymyalgia Rheumatica”[5] 26
Bijlage 2: GRADE[1] 29
Bijlage 3: Onderzoeksprotocol voor aanvraag Ethische Commissie 30
Bijlage 4: Goedkeuring Ethische Commissie 35
Bijlage 5: Leidraad semigestructureerd interview bij arts 37
Bijlage 6: Leidraad semigestructureerd interview bij patiënt 38
Bijlage 7: PIPOH elementen voor klinische vragen 39
Bijlage 8: Definitieve versie van de geadapteerde Duodecim richtlijn 42

Lijst met afkortingen

ACR: American College of Rheumatology

AGREE: Appraisal of Guidelines Research & Evaluation.

ASNC: American Society of Nuclear Cardiology

BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

BSE: Bezinkingssnelheid erytrocyten

CCP: Cyclisch gecitrullineerd peptide

CK: Creatine kinase

CRP: C-reactief proteïne

CT-scan: Computer Tomogram scan

DD: Differentiaaldiagnose

EANM: European Association of Nuclear Medicine

EBM: Evidence-based medicine

EMD: Elektronisch medisch dossier

EULAR: European League Against Rheumatism

FDG-PET: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

FOD: Federale overheidsdienst

GIN: Guidelines International Network

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAIO: Huisarts-in-opleiding

MeSH: Medical Subject Headings

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NGC: National Guideline Clearinghouse

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PIG: PET Interest Group

PMR: Polymyalgia rheumatica

RA: Reumatoïde artritis

RIZIV: Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering

SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Inleiding

EBPracticeNet[2] is een onlinedatabase die evidence-based richtlijnen en informatie omvat en beschikbaar is voor Belgische zorgverleners. De oprichting van die databank begon in 2010 op initiatief van het RIZIV en omhelst een samenwerking van verschillende Belgische organisaties met een interesse voor evidence-based medicine (EBM). De richtlijnen en informatie opgenomen in de database zijn voor Belgische huisartsen rechtstreeks toegankelijk via de evidence linker geïncludeerd in hun elektronisch medisch dossier (EMD). Buiten de rechtstreekse toegang tot Nederlandstalige EBM informatie, is er ook een gratis toegang tot een internationale databank van *EBM guidelines* die ontwikkeld werden door de Finse artsenverenging Duodecim. Die richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd, maar niet altijd aangepast aan de Belgische gezondheidszorgcontext. Sinds 2012 is er een stapsgewijze herziening van de richtlijnen aan de gang om ze aan te passen aan de Belgische context.

De Duodecim richtlijnen bevatten een point-of-care samenvatting en aanbevelingen rond specifieke onderwerpen. Richtlijnen die door de redactie van EBPracticeNet een negatieve beoordeling krijgen, worden aangeboden voor herziening. Die negatieve beoordeling kan gebaseerd zijn op de kwaliteit van de inhoud, de consistentie van de aanbeveling met inhoud en/of de toepasbaarheid in de Belgische context. Zo ook werd de Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica* aangeboden voor adaptatie.[1]

Polymyalgia rheumatica (PMR) is een chronische inflammatoire aandoening van onbekende origine. De aandoening treft vooral mensen ouder dan 50 jaar. Typische symptomen omvatten pijn en langdurige ochtendstijfheid bilateraal in de schouder- en heupgordel. Laboratoriumtesten tonen klassiek een stijging van de inflammatoire parameters. Er is tot op heden echter geen specifieke diagnostische test voorhanden en de diagnose wordt gesteld op basis van klinische bevindingen. De standaardbehandeling bestaat uit het langdurig toedienen van laag gedoseerde corticosteroïden.[3]

Exacte cijfers over de incidentie in België zijn niet gekend, maar die liggen in de huisartsenpraktijk vermoedelijk tussen 50 tot 100 per 100 000 patiënten per jaar. Een hogere incidentie wordt waargenomen in Scandinavische landen en in patiënten met een Noord-Europese origine. De incidentie stijgt met het toenemen van de leeftijd.[3,4]

Deze masterproef zal handelen over de adaptatie van de Duodecim richtlijn *Polymyalgia rheumatica* en zal zich toeleggen op het diagnostisch onderzoek bij PMR. Specifiek wordt gekeken naar de diagnostische waarde van laboratoriumtesten, beeldvormende onderzoeken en proefbehandeling en de aanbevelingen hierrond. Nadien worden de aanbevelingen vergeleken met de huidige praktijkvoering. Mijn thesispartner en collega huisarts-in-opleiding (HAIO) dr. Laura Andries zal meer inzicht bieden in de behandeling van PMR. Na goedkeuring door de leescommissie van EBPracticeNet kunnen de geadapteerde praktijkrichtlijnen ter beschikking gesteld worden op EBPracticeNet.be om zo andere zorgverleners te ondersteunen in hun zorg voor patiënten met PMR.

Methodologie

Voor de adaptatie van de Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica* werd het protocol beschreven in *Adaptie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBPracticeNet.be* gebruikt.[1] Die leidraad heeft als doel een uniform proces voor richtlijnherziening aan te bieden. Het protocol is opgebouwd uit drie grote fasen, namelijk een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase, die op hun beurt nog verder opgedeeld worden in verschillende stappen. De eerste twee fasen habben betrekking tot het screenen van relevante EBM literatuur en het al dan niet adapteren van de bestaande richtlijnen. Die fasen werden uitvoerig

gedocumenteerd in een matrix. De aanbevelingen die voortvloeiden uit de matrix werden getoetst in de praktijk in de daaropvolgende implementatiefase.

Fase 1: Screeningsfase

Aan de basis van dit onderzoek lag de laatste versie van de Engelstalige Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica*[5] (zie Bijlage 1). Die richtlijn werd na een screening door EBPracticeNet weerhouden voor adaptatie op basis van inhoudelijke of contextuele afwijkingen met gelijkaardige relevante richtlijnen. Tijdens de screeningsfase werd getracht op basis van EBM literatuur een antwoord te vinden op vooropgestelde klinische vragen met betrekking tot die richtlijn. Aan de hand van de relevante literatuur werden nadien praktijkaanbevelingen opgesteld die toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Concreet verliep de fase in vijf stappen die hieronder verder worden toegelicht.

Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen

Vertrekkende van de Engelstalige Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica* werden enkele (sub)thema's geselecteerd waarvoor een vergelijking met de bestaande literatuur nuttig leek. Voor de gekozen (sub)thema's werden klinische vragen opgesteld. Om die vragen beter te kunnen definiëren en om alle relevante aspecten te omschrijven, werd gebruikt gemaakt van het PIPOH-instrument. Dat is een hulpmiddel waarmee de volgende vijf belangrijke aspecten van de klinische vraag omschreven worden:

- de **P**opulatie waarop de richtlijn betrekking heeft en/of de kenmerken van de ziekte
- de **I**nterventie (of diagnostische test) die bestudeerd wordt
- de **P**rofessionals naar wie de richtlijn gericht is
- de verwachte **O**utcomes (het doel van de aanbevelingen)
- de **H**ealth Care setting (de context waarin de aanbevelingen worden geïmplementeerd)

Op basis van die gegevens was het mogelijk de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd werden beter af te bakenen.

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

Aan de hand van de klinische vragen, opgesteld in stap 1, werd gezocht naar relevante richtlijnen. Hiervoor werden MeSH-termen (Medical Subject Headings) opgesteld, dat zijn gestandaardiseerde trefwoorden waarmee databanken doorzocht worden. De MeSH-term 'Polymyalgia Rheumatica' werd gebruikt. Op 01/01/2019 werd gezocht naar Belgische EBM publicaties. Volgende bronnen werden doorzocht: KCE[6] (Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg), HGR[7] (Hoge Gezondheidsraad), Minerva[8], Farmaka[9], RIZIV[10] (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsuitkering), BCFI[11] (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) en de FOD (Federale overheidsdienst) gezondheidszorg[12]. Op 12/01/2019 werden enkele internationale databases gescreend op richtlijnen. Het betrof volgende databanken: GIN[13] (Guidelines International Network), NGC[14] (National Guideline Clearinghouse), NICE[15] (National Institute for Health and Care Excellence) en de Trip Database[16].

De richtlijnen werden geselecteerd op basis van volgende inclusiecriteria: Nederlands-, Engels-, Frans- of Duitstalig, polymyalgia rheumatica als hoofdonderwerp, publicatietype is een richtlijn en gericht op huisartsen of eerstelijnsmedewerkers als doelpubliek. Alle relevante publicaties werden opgesomd in de matrix.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Er werd nagekeken of de gevonden richtlijnen een antwoord boden op de vooropgestelde klinische vragen. Enkele richtlijnen werden geëxcludeerd voor verdere screening op basis van niet-relevante inhoud of gedateerde richtlijn (publicatiejaar meer dan 5 jaar geleden). De verantwoording voor de al dan niet

inclusie of exclusie van de richtlijnen werd beargumenteerd in de matrix. Bij het beëindigen van deze stap werd gepoogd om een lijst van vijf à zeven richtlijnen over te houden voor verdere evaluatie.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De methodologische kwaliteit van de overgebleven richtlijnen werd geëvalueerd met behulp van het AGREE II instrument[17]. Het AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation) instrument werd internationaal ontwikkeld als hulpmiddel om de methodologie van klinische richtlijnen te kunnen beoordelen. De beoordeling gebeurt aan de hand van 23 items onderverdeeld in zes domeinen, namelijk: onderwerp en doel, betrokkenheid van de belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. Per item wordt een scoreschaal tussen 1 (zeer oneens) en 7 (zeer eens) gebruikt. Die beoordeling werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Nadien volgde een vergelijking waarbij bij afwijkende scores een consensusbeoordeling werd bekomen na onderling overleg. Op basis van de consensusscore werden richtlijnen met onvoldoende methodologische kwaliteit uitgesloten in het verdere proces. Alle gemaakte keuzes werden gemotiveerd in de matrix.

Stap 4.2: Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

In de matrix werden alle aanbevelingen met betrekking tot de klinische vragen verzameld. Die informatie werd opgedeeld in twee categorieën. Er werd een onderscheid gemaakt tussen enerzijds aanbevelingen die op voorgrond staan en essentiële informatie bevatten en anderzijds aanbevelingen die eerder achtergrondinformatie bevatten. Voor elke individuele aanbeveling werd de graad van aanbeveling alsook het niveau van de evidentie van de bronrichtlijn geïnventariseerd. Op die manier was het mogelijk om snel de onderlinge verschillen in de aanbevelingen te vergelijken. De stap werd ook uitgevoerd voor de originele Duodecim richtlijn.

Stap 4.3: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

In een volgende stap werd de consistentie tussen de aanbevelingen en het gebruikte wetenschappelijke bewijs nagegaan. Er werd teruggekeken naar de oorspronkelijk klinische vragen die de richtlijnontwikkelaars vooropgesteld hadden alsook de toegepaste zoekstrategie. Nadien werd beoordeeld of de evidentie op een correcte manier werd samengevat en geïnterpreteerd om vervolgens tot de geformuleerde aanbevelingen te komen.

Stap 4.4: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

In deze stap werd nagegaan of de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen niet gedateerd waren. Vertrekkende van de publicatiedata van de geciteerde referenties werd bekeken of er recentere literatuur beschikbaar was. Via een watervalprocedure werd eerst gezocht naar recente systematische reviews in de Cochrane database[18]. Indien er geen relevante informatie gevonden werd, werd verder gezocht via MEDLINE[19] op basis van MeSH-termen. Nieuwe studies en hun bewijs werden opgenomen in de matrix om later te kunnen gebruiken bij een mogelijke herziening van de aanbevelingen. Voor de klinische vragen waarvoor in de richtlijnen geen aanbevelingen werden geformuleerd, werd een nieuwe literatuurstudie opgezet. De gebruikte PICO-elementen en MeSH-termen zijn terug te vinden in de matrix.

Stap 4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Er werd ook nagegaan of de aanbevelingen toepasbaar waren in de Belgische zorgcontext. Er werd gecontroleerd of de doelgroep en patiëntenpopulatie van de originele richtlijnen overeenkwamen met die in de Belgische context. Tevens werd gekeken of de nodige structurele omkadering voorhanden was in België. Tot slot werd nagegaan of de besproken expertise, testen en behandelingen aanwezig waren in de Belgische praktijk en of er geen conflicten waren met de Belgische wetgeving of de culturele context.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap werden de Duodecim aanbevelingen vergeleken met de andere aanbevelingen/literatuur. Indien die gelijklopend waren, werd besloten de aanbevelingen te behouden. Bij discrepanties werd een voorstel tot adaptatie opgesteld met toelichtingen gebaseerd op de onderliggende evidentie.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

Er vond een tussentijdse controle plaats door de leescommissie van EBPracticeNet. Stap 1 tot en met stap 5 werden voorgelegd, waarbij het werkproces en de geselecteerde inhouden nagekeken werden.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

In de adaptatiefase werd een eerste versie van aanbevelingen opgesteld. De originele Duodecim richtlijn werd vergeleken met het weerhouden bewijs uit de matrix. Indien de Duodecim aanbeveling overeenkwam met de evidentie, werd die behouden. Bij discrepantie werd de tekst van Duodecim herschreven. Aan elke aanbeveling werd een GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) toegekend. Dat is een methode waarbij een tweedelig code wordt opgesteld die de kwaliteit van het bewijs en de graad van aanbeveling beoordeeld. De kwaliteit van het bewijs wordt aangeduid door een lettercode: A = hoge kwaliteit van bewijs, B = matig en C = laag of zeer laag. De graad van aanbeveling wordt weergegeven door een cijfercode: 1 = sterke aanbeveling en 2 = zwakke aanbeveling. Een samenvattende tabel werd toegevoegd in bijlage. (zie Bijlage 2)

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peerreview

De richtlijn werd voorgelegd aan een groep van gebruikers om de aanbevelingen te beoordelen op helderheid en toepasbaarheid. De peerreview gebeurde bij twee seminariegroepen bestaande uit twee stagecoördinatoren huisartsgeneeskunde en 21 huisartsen-in-opleiding. Op 07/01/2020 werd te Leuven mijn eigen seminariegroep met stagecoördinator dr. Karel De Koker bevraagd. Op 21/01/2020 werd te Lint de seminariegroep onder leiding van dr. Hillemans Kristof bevraagd door medeonderzoekster dr. Laura Andries.

De aanbevelingen werden voorgesteld door middel van een PowerPointpresentatie. Elke deelnemer kreeg een vragenlijst waarbij gevraagd werd de aanbevelingen te scoren op helderheid en toepasbaarheid met behulp van een 5-punts Likertschaal. De helderheid werd gescoord als: 5 = zeer helder, 4 = helder, 3 = neutraal, 2 = niet helder en 1 = zeker niet helder. De toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext als: 5 = zeker toepasbaar, 4 = toepasbaar, 3 = neutraal, 2 = niet toepasbaar en 1 = zeker niet toepasbaar. De scores werden samengebracht in een Exceldocument. Voor de helderheid en de toepasbaarheid werd een totaalpercentage berekend door het aantal antwoorden met scores 5 en 4 samen te tellen en te beoordelen als helder, respectievelijk toepasbaar. Een eindevaluatie werd toegekend op basis van onderstaande tabel 1.

Tabel 1: Classificatie van helderheid en toepasbaarheid

Totaalpercentage helderheid / toepasbaarheid	Globaal oordeel helderheid / toepasbaarheid
> 90 %	Zeer goed
75 - 90%	Goed
50 - 74%	Neutraal
< 50%	Niet goed

Er werd eveneens gevraagd om belemmerende en/of bevorderende factoren neer te schrijven die de implementatie van de richtlijnen zouden kunnen beïnvloeden. Er gebeurde een thematische analyse van

de antwoorden. Aan de hand van het globaal oordeel en de opmerkingen van de groep werden er aanpassingen aangebracht aan de opgestelde aanbevelingen.

Voorafgaand aan het onderzoek werd een goedkeuring van de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven bekomen. (zie Bijlage 3 en 4 voor het onderzoeksprotocol en de goedkeuring). Elke deelnemer ondertekende ook een informed consent voor deelname aan de studie.

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus

Als laatste stap in het adaptatieproces werd de geadapteerde richtlijn getoetst in de praktijk. Het doel was om 4 tot 8 huisartsen, 2 tot 3 patiënten en 1 tot 2 reumatologen te bevragen rond hun ervaring met de diagnose van PMR. Er werd gepoogd een zo heterogeen mogelijke groep van deelnemers te bekomen.

De bevraging gebeurde door middel van semigestructureerde interviews die afgenomen werden tussen januari en maart 2020. De artsen en patiënten werden persoonlijk uitgenodigd om deel te nemen aan de studie (telefonisch, fysiek of via mail) en werden door middel van een brief geïnformeerd over de methode en de doelstellingen van het onderzoek. Na toestemming tot deelname werd een moment en locatie voor het interview vastgelegd. Voorafgaand aan het interview werd een informed consent ondertekend.

Er waren twee vragenlijsten: één gericht naar artsen en één naar patiënten. (zie Bijlage 5 en 6) Er werden audio-opnames gemaakt die nadien letterlijk werden uitgetypt. Er gebeurde een thematische analyse van de interviews waarbij op zoek werd gegaan naar terugkerende thema's, de verschillen tussen de huidige aanpak in de praktijk en de aanbevelingen in de richtlijn en de barrières voor de implementatie van de richtlijn.

Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specificatie van de PIPOH-elementen

Op basis van de laatste versie van de Engelstalige Duodecim richtlijn *Polymyalgia rheumatica* werden de thema's diagnose en behandeling geselecteerd om verder uit te werken in dit masterthesisproject. Voor die thema's werden de volgende klinische vragen opgesteld:

1. **Wat is de diagnostische waarde van laboratoriumtesten bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?**
    a. Wat is de diagnostische waarde van gestegen ontstekingsparameters in het bloed (C-reactief proteïne (CRP), sedimentatie, trombocyten) bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
    b. Wat is de diagnostische waarde van een positieve reumafactor en anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ RA)
    c. Wat is de diagnostische waarde van positieve creatine kinase (CK's) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ polymyositis)
2. **Wat is de diagnostische waarde van beeldvormend onderzoek bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?**

a. Wat is de diagnostische waarde van bursitis, tenosynovitis of synovitis op echografie bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
b. Wat is de diagnostische waarde van inflammatie van de weke delen en grote arteries op MRI of PET/CT bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

3. **Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?**
4. Welke medicamenteuze behandeling is het meest aangewezen bij patiënten met PMR ter reductie van de pijn?
5. Bij patiënten met PMR wat is de effectiviteit van kinesitherapie in het bekomen van pijnreductie?

In deze masterthesis worden de eerste drie klinische vragen rond de diagnose van PMR behandeld. De thesis van medeonderzoekster dr. Laura Andries handelt over de behandeling van PMR. Om gerichter de voorhanden zijnde EBM literatuur te doorzoeken, werden de eerste twee vragen verder opgesplitst in deelvragen. Voor elk van de deelvragen werden de PIPOH elementen opgelijst in de matrix. (zie Bijlage 7)

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

Door middel van de hierboven beschreven zoekstrategie werden geen relevante Belgische EBM publicaties geïdentificeerd. Bij het doorzoeken van de internationale databanken werden op basis van de inclusiecriteria elf mogelijks relevante richtlijnen geïdentificeerd. Die werden opgenomen in de matrix voor het doorlopen van de volgende stappen.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Na bijkomende screening werden vijf richtlijnen weerhouden voor verdere waardering. Die richtlijnen worden weergegeven in tabel 2. Vier richtlijnen werden omwille van een publicatiedatum meer dan vijf jaar geleden geëxcludeerd. Eén studie werd niet weerhouden omdat het geen richtlijn betrof. Een andere studie omvatte slechts een terloopse vermelding van PMR en werd niet geïncludeerd wegens PMR niet als hoofdonderwerp. Na overleg werd een uitzondering gemaakt voor *de NHG-Standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis*. Ook al was de studie gedateerd (publicatiedatum > 5 jaar geleden), toch werd zij weerhouden omdat dit de enige studie was met wetenschappelijke onderbouwing van de diagnostische onderzoeken.

Tabel 2: Weerhouden richtlijnen

Richtlijntitel	Organisatie	Land	Publicatie jaar
S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica[20]	Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	Duitsland	2018
2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative[21]	EULAR / ACR	Europa / VS	2015
Polymyalgia rheumatica - NICE CKS Clinical Knowledge Summaries[22]	NICE	VK	2013
NHG-Standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis[4]	NHG	Nederland	2010

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[23]	EANM / SNMMI / PIG / ASNC	Europa / VS	2018

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De richtlijnen vermeld in tabel 2 werden geëvalueerd met behulp van het AGREE II instrument. De volledige beoordeling met scoring en commentaren is terug te vinden in de matrix. De *Clinical Knowledge Summary* van NICE en de *FDG-PET /CT(A**) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica* werden geëxcludeerd wegens gebreken in beschrijving van de methodologie. De *S3-Leitlinie* had een goede methodologie, maar was hoofdzakelijk gebaseerd op de *2015 EULAR/ACR* aanbevelingen. Gezien er maar drie extra studies geïncludeerd werden en de rest van het bewijs voortbouwde op de *2015 EULAR/ACR* richtlijn, werd geopteerd om alleen die laatste mee te nemen in de verdere waardering. De NHG-richtlijn gaf aanleiding tot discussie. Het ging om een oudere richtlijn waarvan de methodologie op verschillende vlakken te kort schoot. Bij aanschrijven van het Nederlands Huisartsen Genootschap lieten zij weten dat er geen evidentietabellen of aanvullende methodologie beschikbaar was. Er werd na onderling overleg toch beslist de richtlijn mee te nemen omdat het de enige richtlijn was met wetenschappelijke onderbouwing van het diagnostisch onderzoek. De overige aanbevelingen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op expertconsensus.

Stap 4.2: Inventarisering van de inhoud van de aanbevelingen

De originele aanbevelingen van de Duodecim richtlijn zijn terug te vinden in bijlage 1. Voor geen enkele aanbeveling in de Duodecim richtlijn werd een graad van aanbeveling of een niveau van evidentie vermeld. In wat volgt, worden per klinische vraag de aanbevelingen opgesomd. Voor een volledig overzicht van de aanbevelingen en de aanvullende informatie wordt verwezen naar de matrix.

Klinische vraag 1: Wat is de diagnostische waarde van laboratoriumtesten bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Klinische vraag 1a. Wat is de diagnostische waarde van gestegen ontstekingsparameters in het bloed (C-reactief proteïne (CRP), sedimentatie, trombocyten) bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

De NHG-richtlijn vermeldt volgende aanbevelingen:

- Bepaal de BSE (bezinkingssnelheid erytrocyten) en verricht bij een verhoogde BSE verder aanvullend bloedonderzoek.
- Atypische manifestaties van PMR zoals asymmetrie van de klachten of het ontbreken van een verhoogde BSE komen voor.[4]

Er wordt geen GRADE-score vermeld. Er is een korte aanvulling met betrekking tot de bijkomende testen die uitgevoerd worden bij een verhoogde BSE.

De 2015 EULAR/ACR aanbeveling klinkt als volgt:

- Every case of PMR should have the following assessments prior to the prescription of therapy (primary or secondary care): Documentation of a basic laboratory dataset. This will help to exclude mimicking conditions and establish a baseline for monitoring of therapy. This should include rheumatoid factor and/or anti–cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA), C-reactive protein and/or erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood count, glucose, creatinine, liver function tests, bone profile (including calcium, alkaline phosphatase) and dipstick urinalysis.[21]

Er wordt geen onderbouwend bewijs geleverd voor de aanbeveling en er is bijgevolg ook geen GRADE toegekend. De aanbeveling wordt vermeld als onderdeel van de "Overarching principles for the management of PMR" en is gebaseerd op expertconsensus.

Klinische vraag 1b. Wat is de diagnostische waarde van een positieve reumafactor en anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ RA)

- Het aanvragen van een anti-CCP-test of reumafactortest wordt bij vermoeden van RA niet aanbevolen.[4]

De *NHG-Standaard polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis* bevat geen directe aanbevelingen omtrent de reumafactor en de anti-CCP. Er is in noot 24, die betrekking heeft tot aanvullende diagnostiek, een korte vermelding van de anti-CCP-test. De vermelding stelt dat in de *NHG-Standaard Artritis*[24] het aanvragen van de anti-CCP of de reumafactor niet wordt aanbevolen in de eerstelijnsdiagnostiek van reumatoïde artritis.

Het bepalen van de reumafactor en/of de anti-CCP wordt zoals hierboven beschreven wel aanbevolen in de 2015 EULAR/ACR richtlijn, doch de aanbeveling is gebaseerd op expertconsensus.

Klinische vraag 1c. Wat is de diagnostische waarde van positieve creatine kinase (CK's) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ polymyositis)

De NHG-standaard geeft volgende aanbeveling:

- Vraag volgende onderzoeken aan: CK (myopathie door statines, poly-/dermatomyositis).[4]

De aanbeveling geldt alleen bij een verhoogde sedimentatie. Er wordt geen bewijskracht of graad van aanbeveling vermeld. Er wordt meegedeeld dat bij het klinisch beeld van myopathie spierzwakte meer op de voorgrond staat.

Het bepalen van de CK's wordt kort benoemd in de 2015 EULAR/ACR richtlijn:

- Additional investigations to consider are protein electrophoresis, thyroid stimulating hormone (TSH), creatine kinase and vitamin D.[21]

Het gaat opnieuw om een expertconsensus.

Klinische vraag 2: Wat is de diagnostische waarde van beeldvormend onderzoek bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Er worden geen aanbevelingen gedaan met betrekking tot beeldvormende onderzoeken in zowel de NHG-standaard als in de 2015 EULAR/ACR richtlijn. Voor deze klinische vraag werd een nieuwe literatuurstudie opgezet.

Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

De NHG-standaard geeft volgende aanbeveling:

- Verbetering door orale glucocorticoïden kan niet als diagnostische test voor PMR worden gebruikt, omdat ziektebeelden met dezelfde verschijnselen als PMR zoals reumatoïde artritis ook gunstig kunnen reageren op behandeling met glucocorticoïden.[4]

Er wordt opnieuw geen niveau van bewijskracht of graad van aanbeveling vermeld.

Proeftherapie als diagnostisch criterium of diagnostische test wordt niet vermeld in de 2015 EULAR/ACR richtlijn.

Stap 4.3: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

De samenhang van de aanbevelingen voor de Duodecim richtlijn is niet te beoordelen door een afwezigheid van de vermelding van de onderbouwende evidentie.

In de NHG-standaard staat de zoekstrategie op basis van PICO-elementen (Patiënt, Intervention, Comparison, Outcome) niet expliciet vermeld. Er is wel een bijlage beschikbaar met een algemene beschrijving van de zoekstrategie op basis van de gebruikte MeSH-termen. Als belangrijkste MeSH-term werd “Polymyalgia Rheumatica” gebruikt. Er werd voornamelijk gefocust op meta-analyses, systematische reviews en reviews op Medline en Cochrane. Ook guidelines en concensus development conferences werden opgespoord. Hoewel er geen specifieke PICO's vermeld worden, werd er wel zeer uitgebreid en algemeen gezocht op de term polymyalgia rheumatica en werden de belangrijkste bronnen opgenomen bij het opstellen van de richtlijn. De focus lag op outpatients en eerstelijnsgezondheidszorg. Er werd gezocht op de periode van 1998 tot 2008 in het Engels, Frans, Duits en Nederlands. Ook enkele prominente tijdschriften werden doorzocht op de term polymyalgia rheumatica. Bij de meeste aanbevelingen wordt de onderbouwende evidentie besproken in de toegevoegde voetnoten.[4]

Met betrekking tot de aanbevelingen rond diagnostisch onderzoek bij de 2015 EULAR/ACR richtlijn was er geen onderbouwing of zoekstrategie beschikbaar. Het betreft expertconsensus aanbevelingen. Die worden in dit punt dus niet verder besproken.

Op basis van de klinische vragen werd vervolgens de consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs ze interpreteren en samenvatten bekeken. Ook werd er nagekeken of er consistentie was tussen de samenvattingen en de formulering van de aanbevelingen. Aangezien er voor klinische vraag 2 een de novo literatuuronderzoek werd uitgevoerd, wordt die vraag hier niet besproken.

Klinische vraag 1a. Wat is de diagnostische waarde van gestegen ontstekingsparameters in het bloed (C-reactief proteïne (CRP), sedimentatie, trombocyten) bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs die interpreteren en samenvatten?

De NHG-standaard vermeldt de evidentie waarop de aanbeveling is gebaseerd in noot 5: BSE en CRP bij diagnostiek en follow-up.[4] Er wordt vermeld dat BSE en CRP beiden als parameter gebruikt worden bij diagnostiek en opvolging van PMR. PMR kan voorkomen zonder verhoogde BSE. Eén studie vermeldde dat in (retrospectieve) patiëntenseries bij 7 tot 22% van de patiënten een normale BSE gevonden werd.[25] Andere studies meldden een lager percentage van PMR met normale BSE. Eén studie bij 177 patiënten met PMR gaf aan dat 6% van de patiënten een normale BSE (< 40 mm/uur) had bij diagnose. Echter bij slechts 2 van de 177 patiënten (1%) werd bij diagnose een normaal CRP (< 0.5 mg/dL) gevonden. De CRP was ook verhoogd bij 9 op de 10 patiënten die een normale BSE hadden. Het merendeel van de patiënten met een normale BSE bleek dus toch een verhoogde CRP te hebben en CRP werd benoemd als een sensitievere indicator van ziekteactiviteit.[26,27] Een vierde studie bij 268 patiënten toonde aan dat bij 97.7% van de patiënten de BSE verhoogd (> 40 mm/uur) en bij 94.8% de CRP gestegen (> 10 mg/L) was. Bij slechts 1.2% van de patiënten was zowel BSE als CRP normaal.[28] Ze concludeerden hieruit dat in verschillende onderzoeken de bepaling van het CRP, naast of in de plaats van het BSE, werd aanbevolen. Er werd ook in verschillende onderzoeken gesteld dat de CRP een sensitievere indicator is van de ziekteactiviteit en ook kan gebruikt worden in de opvolging.[4] Er is dus een goede consistentie tussen de evidentie en de interpretatie en samenvatting van bewijs. Er moet wel opgemerkt worden dat in de verschilleden onderzoeken andere afkapwaarden voor een verhoogde CRP en sedimentatie gehanteerd werden.

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling?
De aanbeveling in de NHG-standaard om alleen de BSE te bepalen komt niet overeen met de hierboven geformuleerde samenvatting van het bewijs. De NHG-werkgroep kiest voor het gebruik van BSE voor de diagnose en follow-up van de ziekte omdat zij van oordeel zijn dat de CRP geen meerwaarde heeft boven de BSE. Hun argumenten zijn als volgt: er is al veel ervaring in de huisartsenpraktijk met het bepalen van de BSE, de test is makkelijk uit te voeren en het bepalen van de BSE sluit aan bij de bestaande criteria voor PMR.[4]

Klinische vraag 1b. Wat is de diagnostische waarde van een positieve reumafactor en anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ RA)

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs die interpreteren en samenvatten?
Er is een goede consistentie tussen de evidentie en de samenvatting. De evidentie voor de aanbeveling wordt beschreven in de *NHG-standaard artritis*, meer bepaald in noot 14: ACPA-tests.[24] Het gebruik van de anti-CCP-test is een zeer specifieke test voor reumatoïde artritis (RA). Een studie van Gao in 2005 stelt dat de test gebruikt kan worden in de vroegdiagnostiek van RA.[29] In verschillende onderzoeken wordt een sensitiviteit tussen de 50 en 70% beschreven. De specificiteit zou liggen tussen 95 en 97%.[29–33] De sensitiviteit is vergelijkbaar met de reumafactortest, maar de specificiteit om reumatoïde artritis van andere reumatische ziekten te onderscheiden is veel hoger.[34] Er moet echter rekening gehouden worden met het feit dat de anti-CCP al jaren voor het optreden van RA gestegen kan zijn en zo een mogelijks toekomstige RA kan voorspellen.[33,34]

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling?
Ja, het bepalen van de anti-CCP en de reumafactor wordt niet aangeraden. Door de relatief lage sensitiviteit van de test is ze ongeschikt als screeningsinstrument voor RA. Er kan nog steeds een onderliggende RA gemist worden, ook al zijn de testen negatief. Er is dus onvoldoende reden om aan te nemen dat bij een negatieve test, de differentiaaldiagnose van RA uitgesloten is. Ook een positieve anti-CCP-test wijst niet noodzakelijk op een RA gezien de test al jaren positief kan zijn voor het ontstaan van de ziektesymptomen. De test wordt in Nederland ook niet uitgevoerd in de eerste lijn, maar wel in de tweede lijn, wanneer een vermoeden van RA het meest waarschijnlijk is op basis van het klinische beeld.

Klinische vraag 1c. Wat is de diagnostische waarde van positieve creatine kinase (CK's) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ polymyositis)

De aanbeveling om de CK's te bepalen is gebaseerd op expertconsensus. Er wordt geen evidentie gestaafd in zowel de NHG-standaard als de 2015 EULAR aanbevelingen. De consistentie kan bijgevolg niet beoordeeld worden.

Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs die interpreteren en samenvatten?
De aangehaalde evidentie wordt besproken in noot 4 van de NHG-Standaard.[4] Er bestaat geen referentietest om de diagnose van PMR te stellen. In de loop der jaren zijn er wel verschillende sets van classificatiecriteria in de literatuur beschreven (Bird[35], Jones/Hazleman[36], Chuang/Hunder[37] en Healey[38]). Deze werden opgesteld om de inclusie van patiënten in klinische onderzoeken te vergemakkelijken. Verbetering van de klachten onder corticosteroïden wordt in twee sets van criteria (Jones/ Hazleman en Healey) als een essentieel onderdeel gezien om te spreken over polymyalgia rheumatica. Andere

literatuur vermeldt dan weer dat door een respons op corticosteroïden als kenmerk te includeren, de kans op diagnostische fouten toeneemt.[39]

In 2008 werd een internationale werkgroep uitgaande van de ACR en EULAR ingesteld om via drie Delphi-consensusrondes een set van zeven classificatiecriteria voor PMR vast te leggen. Een van die criteria betrof een "snelle klinische en biochemische respons (> 75% globale respons < 1 week) op predniso(lo)ne 15 tot 20 mg/dag".[40] Die respons op therapie werd door 157 van de 164 bevraagde experten (99%) als criterium geïdentificeerd.[40]

Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling?
Er is geen duidelijke overeenstemming tussen de evidentie en de formulering van de aanbeveling. Dit is mogelijks te wijten aan het feit dat de aanbeveling steunt op expertconsensus. In de hierboven aangehaalde classificatiecriteria zijn er twee sets die verbetering onder corticosteroïden als een belangrijk argument zien (Jones/Hazleman en Haeley) en twee sets waarbij dit niet geïncludeerd wordt (Bird en Chuang). De recentere expertconsensus van Dasgupta toont dan weer aan dat experten een klinische en biochemische respons op predniso(lo)ne als een van de belangrijkste classificatiecriteria beschouwen. Er is een duidelijke consensus en 99% van de respons is positief voor dit criterium.[40] Er moet wel in het achterhoofd gehouden worden dat er gesproken wordt over classificatiecriteria en niet over diagnostische criteria.

De NHG-standaard spreekt zichzelf ook deels tegen. Enerzijds zeggen ze dat "een respons op orale glucocorticoïden niet als diagnostische test voor PMR kan worden gebruikt, omdat ziektebeelden met dezelfde verschijnselen als PMR zoals reumatoïde artritis ook gunstig kunnen reageren op behandeling met glucocorticoïden." Anderzijds wordt aangehaald dat "bij uitblijven van klinische verbetering na één week behandeling of afwezigheid van duidelijke klinische én biochemische verbetering binnen vier weken na start van de behandeling", er best een verwijzing gebeurt naar een internist of reumatoloog.[4]

Stap 4.4: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Zoals eerder aangegeven dateert de *NHG-Standaard polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis* van 2010. Er werd een literatuurstudie opgezet in een zoektocht naar recentere literatuur. De aangebrachte relevante literatuur wordt onder stap 7 per klinische vraag besproken en vergeleken met de Duodecim aanbevelingen.

Met betrekking tot klinische vragen 1 en 3 werden volgende studies meegenomen:

- Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schrimer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2012;71:484-492.[41]
- Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis a systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(22):2442–58[42]

Voor de tweede klinische vraag werd een literatuurstudie opgezet. De twee hierboven aangehaalde studies met betrekking tot diagnostisch onderzoek bij PMR werden weerhouden alsook volgende studies:

- Sakellariou G, Iagnocco A, Riente L, Ceccarelli F, Carli L, Di Geso L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XLIII. Ultrasonographic evaluation of shoulders and hips in patients with polymyalgia rheumatica: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol 2013;31:1–7.
- Possemato N, Salvarani C, Pipitone N. Imaging in polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2018; 70(1), 51-58.
- Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, García-Martínez A, Alba MA, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, et al. The Expanding Role of Imaging in Systemic Vasculitis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2016; 42(4), 733-751.

- Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. Rheumatology. 2012; 51(1), 77–86.
- Slart RHJ., Glaudemans AWJM, Chareonthaitawee P, Treglia G, Besson FL, Bley TA, 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. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018.
- Marsman DE, den Broeder AA, Broers N, van der Maas A. Polymyalgia rheumatica: nieuwe ontwikkelingen en uitdagingen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1647.
- Kubota K, Yamashita H, Mimori A. Clinical value of FDG-PET/CT for the evaluation of rheumatic diseases: Rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and relapsing polychondritis. Semin Nucl Med. 2017;47(4):408–24.
- Rehak Z, Sprlakova-Pukova A, Kazda T, Fojtik Z, Vargova L, Nemec P. 18F-FDGPET/CT in polymyalgia rheumatica-a pictorial review. Br J Radiol. 2017;90(1076):20170198

Stap 4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

De besproken diagnostische testen en beeldvormende onderzoeken zijn beschikbaar in de Belgische zorgcontext en de aanbevelingen hieromtrent zijn zeker toepasbaar. Als aanbeveling bij de derde klinische vraag wordt zowel in de Duodecim richtlijn als in de NHG-standaard gebruikgemaakt van predniso(lo)ne als corticosteroïde. Gezien er op de Belgische markt geen commerciële orale preparaten op basis van prednis(ol)one beschikbaar zijn, lijkt het aangewezen om die te substitueren door een equivalente dosis methylprednisolon (Medrol®).

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van de waardering van de gevonden richtlijnen werd besloten of er al dan niet een adaptatie van de originele Duodecim richtlijn moest plaatsvinden. Initieel werd besloten om geen aanpassing van de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn door te voeren.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

De matrix werd nagekeken door dr. Hanne Cloetens van het leescomité van EBPracticeNet. Op haar aanraden werden in tweede tijd toch nog enkele wijzigingen aangebracht. De aanbevelingen met betrekking tot klinische vraag 1c en klinische vraag 3 werden behouden. Voor klinische vragen 1a en 1b en voor vraag 2 en zijn deelvragen werd beslist om enkele nuanceringen aan te brengen. Het volledige proces met inbegrip van de gebruikte bronnen en toelichtingen bij de gemaakte keuzes is terug te vinden in de matrix.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Op basis van de evidentie aangebracht via de geïncludeerde richtlijnen en de bijkomende literatuurstudie werd beslist om de originele Duodecim aanbevelingen (zie Bijlage 1) te behouden dan wel te adapteren. Er werd een eerste versie van nieuwe aanbevelingen opgesteld. Voor elke aanbeveling werd, op basis van de beschikbare evidentie, een GRADE score opgesteld. De uitgebreide onderbouwing voor de toegekende GRADE is terug te vinden in de matrix.

Klinische vraag 1a: Wat is de diagnostische waarde van gestegen ontstekingsparameters in het bloed (C-reactief proteïne (CRP), sedimentatie, trombocyten) bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
Aanbeveling 1: Wij 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)

Commentaar: Ter aanvulling van de evidentie geleverd in de NHG-richtlijn werd één prospectieve cohortstudie[41] geïdentificeerd. In de cohortstudie werden 126 patiënten geïncludeerd in een PMR cohorte en 184 patiënten in een niet-PMR cohorte. 116 van de 125 patiënten in de PMR cohorte (96%) vertoonden een verhoogde CRP en/of sedimentatie tegenover 99 van de 169 patiënten (63%) in de vergelijkende groep met reumatoïde artritis en andere schouderaandoeningen. In alle aangehaalde literatuur werd als criterium een gestegen CRP en/of sedimentatie gebruikt. Er is er geen voorkeur om CRP dan wel sedimentatie te bepalen gezien enkele studies aantonen dat beide complementair zijn aan elkaar.[26–28] De Duodecim aanbeveling werd licht aangepast om die nuancering aan te brengen. Er is een matige kwaliteit van bewijs. De belangrijkste heterogeniteit tussen de verschillende studies is het gebruik van verschillende afkapwaarden voor CRP en sedimentatie. Er geldt een sterke aanbeveling gezien de bepaling van CRP en sedimentatie weinig invasief is en makkelijk kan worden uitgevoerd in de huisartsenpraktijk.

Klinische vraag 1b: Wat is de diagnostische waarde van een positieve reumafactor en anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ RA)
Aanbeveling 2: Wij suggereren om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose tussen polymyalgia rheumatica en elderly onset reumatoïde artritis de reumafactor en de anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) te bepalen. Die 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)

Commentaar: Een bijkomende prospectieve cohortstudie[41] werd geïdentificeerd. De aanwezigheid van de reumafactor en/of anti-CCP werd bestudeerd bij 125 PMR en 169 controlepatiënten. De aanwezigheid van een reumafactor en/of anti-CCP werd opgemerkt in 11/125 PMR patiënten (10%). In vergelijking met 37/169 (25%) in de controlegroep waarvan 19/49 (41%) in RA patiënten en 5/52 (12%) in patiënten met andere schouderaandoeningen. Er wordt aangehaald dat een combinatie van een gestegen reumafactor en/of anti-CCP met perifere synovitiden en gewrichtsklachten erg suggestief is voor een beginnende of toekomstige elderly onset reumatoïde artritis en dat men hier steeds bedacht op moet zijn.[41] Zoals eerder aangebracht is de sensitiviteit van beide testen slechts matig en kunnen ze niet gebruikt worden als screeningstest voor RA. De specificiteit van een anti-CCP-test is wel hoog en zou liggen tussen 95 en 97%. Toch moet er in het achterhoofd gehouden worden dat de test al positief kan zijn, jaren voor de typische RA klachten optreden.[29–34] Er werd geprobeerd die nuancering in de Duodecim-aanbeveling te includeren. Er is een matige kwaliteit van bewijs. Gezien de lage sensitiviteit van de testen en de kostprijs van +/-16 euro[10] voor het bepalen van een anti-CCP, wordt het niet standaard aanbevolen. Bij twijfel op basis van klinisch beeld is het wel te overwegen de testen uit te voeren.

Klinische vraag 1c: Wat is de diagnostische waarde van positieve creatine kinase (CK's) bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder- en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ polymyositis)
Aanbeveling 3: Wij bevelen aan om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose 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)

Commentaar: Het gaat hier om een consensusaanbeveling uit de EULAR 2015.[21] Er werd geen bijkomende bewijsvoering gevonden. De originele Duodecim aanbeveling bleef behouden. Vaak is een onderscheid op basis van klinisch beeld mogelijk gezien bij myopathie eerder spierzwakte dan pijn op de voorgrond staat. Het bepalen van CK's wordt aanbevolen bij twijfel omdat het gaat om een minimaal invasieve test die weinig kost en makkelijk uit te voeren is in de eerste lijn.

Klinische vraag 2a: Wat is de diagnostische waarde van bursitis, tenosynovitis of synovitis op echografie bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
Aanbeveling 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)

Commentaar: Door middel van een literatuurstudie werden twee systematische reviews en één prospectieve cohortstudie geïdentificeerd.[41–43] Bij de prospectieve cohortstudie werd echografie uitgevoerd bij 120 PMR patiënten, 154 patiënten uit een controlegroep (waarvan 46 patiënten met RA en 47 patiënten met andere schouderaandoeningen) en 21 patiënten zonder schouderaandoeningen uit een bijkomende controlegroep. Patiënten met PMR vertoonden duidelijk meer afwijkende resultaten op echografie (meer bepaald bursitis subdeltoidea, bicepstenosynovitis, bursitis trochanterica en heupsynovitis) dan de controlegroep. Op basis van echografie kon men een onderscheid maken tussen PMR en niet-inflammatoire schouderaandoeningen. Het onderscheid met RA kon niet gemaakt worden.[41] De systematische review van Sakellariou et al. toonde eveneens aan dat echografische afwijkingen ter hoogte van de schouders (voornamelijk bursitis en lange bicepstenosynovitis) en zeker wanneer die bilateraal voorkomen, meer gezien worden bij PMR patiënten dan bij controlegroepen. Echter het voorkomen van geïsoleerde afwijkingen op echografie zonder typisch klinisch beeld van PMR heeft weinig betekenis.[43] De laatste systematische review van Buttgereit et al. includeerde één prospectieve studie met 61 patiënten. Er werd geconcludeerd dat de aanwezigheid van een bursitis subdeltoidea (sensitiviteit 79% en specificiteit 59%) op echografie de accuraatheid van de diagnose kan verhogen in combinatie met een typisch klinisch beeld.[42] De evidentie heeft een lage kwaliteit van bewijs en steunt voornamelijk op observationeel onderzoek met belangrijke heterogeniteit in de studies en geobserveerde populatiegroepen. Gezien de beperkte toegevoegde waarde van echografie voor de diagnose en de nood tot verplaatsing voor het onderzoek, wordt routinematige beeldvorming niet aangeraden.

Klinische vraag 2b: Wat is de diagnostische waarde van inflammatie van de weke delen en grote arteries op MRI of PET/CT bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
Aanbeveling 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 wekedelen inflammatie aangetoond worden. PET/CT kan mogelijks ook subklinische inflammatie van de wanden van de grote arteries aantonen. (GRADE 1C)

Commentaar: Na het uitvoeren van een literatuurstudie werden zeven reviews en één systematische review geïdentificeerd.[23,42,44–49] Twee reviews bevatten informatie over de rol van MRI bij de diagnose van PMR. MRI kan als aanvulling op echografie in groter detail de inflammatie in (peri-)articulaire structuren aantonen. Typische bevindingen zijn onder andere bursitis interspinosa bovenop de reeds eerder aangehaalde bursitis subacromialis /subdeltoidea en de biceps tenosynovitis.[44,46] Er is meer literatuur terug te vinden rond de rol van FDG-PET/CT-scanning bij PMR. FDG-PET/CT kan gebruikt worden om inflammatie in articulaire en peri-articulaire structuren evenals subklinische vasculitis van de grote bloedvaten op te sporen.[44,48] Er kan een onderscheid gemaakt worden met RA op basis van de karakteristieken van de FDG opname. PMR vertoont focale FDG opname ter hoogte van de schouders en de heupen daar waar de opname bij RA eerder lineair is. Men ziet ook vaker aantekening ter hoogte van het tuber ischiadicum en van de processus spinosi.[23,44–49] Beeldvormende onderzoeken kunnen de specificiteit van de diagnose van PMR verhogen en kunnen de differentiatie tussen PMR en andere gelijkaardige aandoeningen of neoplasie vergemakkelijken. Ze worden heden echter voornamelijk

gebruikt in de tweede lijn voor de inclusie van patiënten in klinische studies en nog niet systematisch als diagnostisch onderzoek. Bijkomende studies alsook verder nazicht van kosteneffectiviteit zijn nodig voordat men ze als standaardonderzoek kan toepassen.[44,47] Routinematige beeldvorming door MRI of PET/CT wordt afgeraden in de eerste lijn omwille van de onduidelijk kosteneffectiviteit, onduidelijke meerwaarde voor diagnose bij duidelijk klinisch beeld, belangrijke belasting voor de patiënten en lange wachttijden voor de onderzoeken. Bij atypische klinische beelden of in onderzoekssetting kan bijkomende beeldvorming wel een meerwaarde bieden.

Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?
Aanbeveling 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)

Commentaar: Eén bijkomende prospectieve cohortstudie werd geïdentificeerd. In dat onderzoek met 120 PMR patiënten toonde 71% van de patiënten een volledige respons op behandeling met corticosteroïden na 4 weken. Een respons op therapie bood geen meerwaarde ten opzichte van het voorgestelde scoringsalgoritme voor PMR en werd dan ook niet geïncludeerd als onderdeel van de classificatiecriteria voor PMR.[41] Na overleg werd besloten de Duodecim aanbeveling te behouden mits substitutie van predniso(lo)ne naar methylprednisolone. De aanbeveling is gebaseerd op expertconsensus en stelt dat het klinisch beeld in combinatie met een inflammatoir bloedbeeld kenmerkend zijn voor de aandoening. In een grote meerderheid van de gevallen is er een snelle respons op een behandeling met corticosteroïden. Indien dat niet het geval is, is het zeker te overwegen om bijkomende onderzoeken uit te voeren om de diagnose te bevestigen. Gezien het een expertconsensus betreft, werd een lage GRADE toegekend.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peerreview

Demografie
Er werden 2 stagecoördinatoren huisartsgeneeskunde, beide mannelijk en respectievelijk 72 en 42 jaar, en 21 HAIO's bevraagd. De HAIO-groep bevatte negen mannelijke collega's (42,86%) en twaalf vrouwelijke collega's (57,14%). De gemiddelde leeftijd van de HAIO's was 29 jaar.

Peerreview op basis van de aanbevelingen:
Aanbeveling 1: Wij 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)

Helderheid: Goed (78%) **Toepasbaarheid:** Zeer goed (100%)
Opmerkingen: De iets lager gescoorde helderheid had vooral te maken met de moeilijkere/formelere vorm van de aanbeveling. Als algemene tendens vonden de ondervraagden het een minimaal invasieve test die makkelijk uitgevoerd kon worden in de huisartsenpraktijk. Er waren ook opmerkingen rond de afwezigheid van een kwantitatief aspect/de afwezigheid van afkapwaarden van CRP en sedimentatie. Die konden hier niet verder beschreven worden gezien heterogeniteit in de verschillende studies en de verschillen afhankelijk van het gebruikte laboratorium. Gezien het formele taalgebruik werd de aanbeveling vereenvoudigd.

Voorstel tot aanpassing: Wij bevelen aan om bij elke patiënt met een vermoeden van polymyalgia rheumatica de sedimentatie en het CRP te bepalen. Patiënten met polymyalgia rheumatica hebben een verhoogde sedimentatie en/of een verhoogde CRP-concentratie. (GRADE 1B)

Aanbeveling 2: Wij suggereren om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose tussen polymyalgia rheumatica en elderly onset reumatoïde artritis de reumafactor en de anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) te bepalen. Die 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)

Helderheid: Goed (83%) **Toepasbaarheid:** Goed (87%)
Opmerkingen: De globale beoordeling van de helderheid en de toepasbaarheid was goed. Er werd aangegeven dat de testen vlot aan te vragen zijn door huisartsen. De interpretatie is echter niet altijd even eenvoudig met betrekking tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten. Sommige ondervraagden zouden de testen of alleszins de interpretatie ervan overlaten aan de tweede lijn. Er waren ook enkele vragen met betrekking tot de sensitiviteit en specificiteit van de testen, die zouden eventueel in de uiteindelijke richtlijn in een addendum toegevoegd kunnen worden. Er was ook een vraag naar kostprijs van de onderzoeken.
Voorstel tot aanpassing: Er werden geen aanpassingen doorgevoerd.

Aanbeveling 3: Wij bevelen aan om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose 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)

Helderheid: Zeer goed (96%) **Toepasbaarheid:** Zeer goed (96%)
Opmerkingen: Er was slechts een opmerking met vraag naar de sensitiviteit en specificiteit van verhoogde CK's in myopathie en PMR.
Voorstel tot aanpassing: Er werden geen aanpassingen doorgevoerd.

Aanbeveling 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)

Helderheid: Neutraal (56%) **Toepasbaarheid:** Goed (87%)
Opmerkingen: De formulering van de aanbeveling werd niet helder bevonden. Vooral de term niet-inflammatoire PMR nabootsende schouderaandoeningen werd als verwarrend beschouwd. Ook de verduidelijking met betrekking tot de mogelijke bevindingen bij PMR werd niet noodzakelijk bevonden. De meesten vonden zich akkoord in het niet routinematig uitvoeren van beeldvormende onderzoeken. Een verplaatsing naar de radioloog werd ook omschreven als belemmerende factor, zeker in de oudere doelpopulatie. Er werd daarentegen ook geopperd dat sommige patiënten net graag beeldvorming wensen als geruststelling. Om de helderheid van de aanbeveling te vergroten, werden enkele aanpassingen doorgevoerd.
Voorstel tot aanpassing: 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. (GRADE 2C)

- Addendum: Bij twijfel kan echografie gebruikt worden om te differentiëren tussen PMR en andere niet-inflammatoire schouderaandoeningen.

Aanbeveling 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 wekedelen inflammatie aangetoond worden. PET/CT kan mogelijks ook subklinische inflammatie van de wanden van de grote arteries aantonen. (GRADE 1C)

Helderheid: Niet goed (43%) **Toepasbaarheid:** Neutraal **(**61%)
Opmerkingen: De helderheid van de aanbeveling werd als onvoldoende beoordeeld. Dat was hoofdzakelijk te wijten aan de tegenstelling in de formulering. Het onderzoek werd namelijk afgeraden, maar toch werden de mogelijke afwijkingen besproken. De aanbeveling werd hiervoor aangepast. Voor het uitvoeren van MRI en PET/CT werden heel wat barrières benoemd, namelijk de lange wachttijden en de kostprijs van de onderzoeken. In een van de seminariegroepen was het niet duidelijk of een PET/CT wel in de eerste lijn kon aangevraagd worden.
Voorstel tot aanpassing: Wij raden af om routinematig MRI of PET/CT beeldvorming uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van polymyalgia rheumatica. (GRADE 1C)

Aanbeveling 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)

Helderheid: Zeer goed (96%) **Toepasbaarheid:** Zeer goed (96%)
Opmerkingen: Ondanks de hoge score voor helderheid, werden er toch heel wat opmerkingen gemaakt over de formulering van de aanbeveling. Er werden enkele kleine wijzigingen aangebracht in de lay-out. De klinische kenmerken werden ook verder verduidelijkt op basis van de *NHG-standaard polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis*.[4]
Voorstel tot aanpassing: Wij suggereren dat een diagnose op basis van volgende klinische bevindingen voldoende is: (GRADE 2C)

- Een leeftijd ouder dan 50 jaar
- Typische klinische kenmerken (bilaterale pijn en stijfheid in nek en schoudergordel en/of heupgordel, ochtendstijfheid > 60 min, klachten > 4 weken aanwezig)
- Een verhoogde sedimentatie en/of CRP
- Een snelle subjectieve respons op een proeftherapie met een lage dosis corticosteroïden (vb. 12-16 mg methylprednisolone/dag). Indien de klachten met behandeling niet verminderen binnen 3 tot 5 dagen, dan moet getwijfeld worden aan de correctheid van de diagnose.

De aangepaste aanbevelingen werden in stap 9 gebruikt bij het bevragen van een expertenpanel.

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus

Voor de toetsing in de praktijk werden één reumatoloog, vijf huisartsen en twee patiënten bevraagd. Het ging om vier vrouwelijke en twee mannelijke artsen met een leeftijd variërend tussen 30 en 63 jaar. Bij twee artsen was de praktijk landelijk gelegen, de overige situeerden zichzelf in stedelijke gebied. De bevraagde reumatoloog werkte zowel in een privépraktijk als in een regionaal ziekenhuis. Er werden zowel solo-, duo- als groepspraktijkartsen bevraagd. Bij de patiënten ging het om een man van 87 jaar, waarbij de diagnose 3 jaar geleden werd gesteld door de huisarts en een vrouw van 65 jaar waarbij de diagnose anderhalf jaar geleden werd gesteld door een reumatoloog. Om de bespreking van de aanpak door de artsen te vergemakkelijken en sociaal wenselijke antwoorden te vermijden, werd er bij de bevraging vertrokken vanuit een concrete casus van een door hen behandelde patiënt met PMR.

Bij het bevragen van de klachten waarbij artsen aan PMR denken, kwamen volgende symptomen herhaaldelijk aan bod: bilaterale pijnen in de nek en in de schouder- en bekkengordel, een belangrijke

vermoeidheidscomponent met frequent algemene malaise, vaak actieve patiënten die ineens niets meer kunnen, uitgesproken (ochtend)stijfheid en leeftijd boven de 50 jaar. Soms werd een heel abrupt begin gemeld, in andere gevallen was het eerder een progressief toenemend beeld. Bij langer bestaande klachten ontstonden soms B-symptomen met vermagering en koorts. Dezelfde klachten werden ook beschreven door de bevraagde patiënten. Bij laboratoriumtesten spraken zij van een gestegen sedimentatie en CRP. De reumatoloog gaf aan dat er soms ook perifere artritiden aanwezig kunnen zijn in combinatie met de klassieke inflammatoire klachten in schouder- en bekkengordel.

Vaak werd ter exploratie van de diagnose een algemeen bloedbeeld bepaald met complet formule, lever- en nierfunctie en schildkliertesten. Specifiek voor de diagnose PMR werden CRP en sedimentatie aangehaald. Eén enkele arts bepaalde ook de CK's om myopathie door statines uit te sluiten. Reumafactor en anti-CCP werden door 2 huisartsen bepaald. Andere artsen deden dat niet omdat er geen suggestief klinisch beeld was voor reumatoïde artritis. De reumatoloog vroeg bovenop een algemeen bloedbeeld met CRP en sedimentatie ook een eiwitspectrum aan om een maligniteit uit te sluiten. Bij perifere artritiden werden ook de reumafactor, de anti-CCP en de antinucleaire factor bepaald, maar alleen op basis van het klinische beeld. CK's werden door de reumatoloog zelden bepaald gezien bij het klinisch beeld spierzwakte meer op de voorgrond staat.

De huisartsen zelf waren geen voorstanders van beeldvormende onderzoeken bij een duidelijk klinisch beeld. Indien de diagnose in de huisartsenpraktijk werd gesteld, bij twee van de vijf bevraagde huisartsen, werd er geen beeldvorming aangevraagd. Bij de drie andere besproken casussen werd er wel een PET/CT uitgevoerd door de behandelende reumatoloog. Dat onderzoek werd niet altijd gezien als een meerwaarde in het stellen van de diagnose. Het werd voornamelijk gebruikt om andere aandoeningen, zoals bijvoorbeeld een paraneoplastisch syndroom, uit te sluiten. Bij de bevraagde patiënten werd bij de vrouwelijke patiënte die in het ziekenhuis gediagnosticeerd werd een PET/CT-scan uitgevoerd. Zij vond dat het meest belastende en beangstigende onderzoek en was hier erg van onder de indruk. Ook de reumatoloog gaf aan standaard geen beeldvormende onderzoeken aan te vragen om de diagnose te bevestigen. Alleen bij atypische beelden of bij twijfel zou een PET/CT bijdragend kunnen zijn. Een RX van de handen kan bij perifere gewrichtsontstekingen wel nuttig zijn om eventuele erosies aan te tonen. Ter uitsluiting van een neoplasie deed zij ook laagdrempelig een RX-thorax en soms een echo abdomen.

Vaak werd een snelle respons op een proefbehandeling met corticosteroïden gezien, die bij de huisartsen ook een belangrijke rol speelde in de bevestiging van de diagnose. De reumatoloog gaf aan dat bij het uitblijven van een effect na drie tot vier weken, er best versneld afgebouwd wordt en bijkomende onderzoeken nodig zijn. Ook de patiënten gaven beiden aan dat de klachten zeer snel verdwenen na het instellen van de behandeling en dat het voor hen een 'wonderbehandeling' was.

Als typische elementen voor de diagnose werden volgende kenmerken van de ziekte door alle artsen beschreven: klassiek klinisch beeld + gestegen CRP/sedimentatie. Eén arts benoemde ook de uitgesproken vermoeidheid en een andere arts de spectaculaire respons op corticosteroïden als kenmerkend.

De artsen gaven aan dat een klassieke PMR geen moeilijke diagnose is, zolang je er maar aan denkt. Soms was het moeilijker de diagnose te stellen, vooral als de klachten reeds langer aansleepten of als er voorafgaande niet-inflammatoire gewrichtsklachten waren die hen op het verkeerde spoor zette.

De opgestelde aanbevelingen werden ook nog even afgetoetst bij de bevraagde artsen. Iedereen kon zich vinden in de eerste aanbeveling om zowel de CRP als de sedimentatie te bepalen. De tweede aanbeveling over het bepalen van de reumafactor en de anti-CCP gaf gemende responsen. Drie huisartsen zouden die testen overlaten aan de tweede lijn en ze zelf niet aanvragen omdat ze het moeilijk vinden ze te interpreteren. Het aanvragen van de testen hangt ook samen met het presenterende klinisch beeld en enkele artsen zouden ze enkel aanvragen bij duidelijke twijfel met RA. De reumatoloog plaatste hier enkele kanttekeningen bij. Zowel de diagnose RA als PMR zijn gebaseerd op de kliniek. Als je klinisch een

beeld hebt van een klassieke PMR met in het bloed toch gestegen anti-CCP en reumafactor, dan blijft het een PMR en wordt het best behandeld als een PMR. Er moet echter wel rekening mee gehouden worden dat dit mogelijk later evalueert naar een RA, maar het is de kliniek die een RA maakt en niet alleen de antistoffen. Het is best ze dus alleen te bepalen bij een suggestief klinisch beeld.

Met betrekking tot de derde aanbeveling zouden enkele artsen bij twijfel de CK's bepalen. Zij gaven wel aan dat bij een myopathie vooral spierzwakte op de voorgrond staat en dat vaak een heel ander beeld geeft dan bij PMR. Ook rond de aanbevelingen rond beeldvormende onderzoeken was er een unaniem akkoord dat er geen meerwaarde is bij een klassiek klinisch beeld. Ook de reumatoloog gaf aan dat beeldvormende onderzoeken en meer bepaald een PET/CT niet standaard nodig is. Het is natuurlijk wel een interessant onderzoek in een onderzoekssetting.

De zesde aanbeveling rond diagnose op basis van klinische bevindingen gaf enkele inzichtrijke bemerkingen. De helft van de huisartsen startte initieel met een hogere dosis als proeftherapie (eerder 32 mg methylprednisolone/dag), maar bouwden nadien snel af. Zij verwachtten wel allemaal een snelle respons binnen drie tot vijf dagen en zouden bij non-responders de therapie stoppen. De reumatoloog vond die proefperiode dan weer te kort. Zij gaf aan dat er inderdaad meestal een spectaculaire respons is, maar dat het soms ook tot tien dagen kan duren voor er een verbetering van de klachten optreedt. Soms kan het dus lonen om de behandeling wat langer te continueren alvorens de diagnose te verwerpen. Eén enkele huisarts gaf aan dat het wel wat ervaring vergt om het klinisch beeld te herkennen en te diagnosticeren.

Discussie

Voor het diagnosticeren van polymyalgia rheumatica is het typische klinische beeld in combinatie met een gestegen CRP en/of sedimentatie meestal voldoende. Bij twijfel met andere differentiaaldiagnoses op basis van een afwijkende klinisch beeld kunnen indien nodig CK's of een anti-CCP en een reumafactor aangevraagd worden. Beeldvormende onderzoeken bieden geen meerwaarde bij een klassieke PMR. Bij het opstarten van een proefbehandeling met corticosteroïden wordt er in de meeste gevallen een snelle respons met verbetering van de klachten bekomen.

Na screening en waardering van de richtlijnen in verband met PMR werd besloten om twee richtlijnen te includeren in het adaptatieproces. Het ging om een recentere 2015 EULAR/ACR richtlijn, die alleen maar expertconsensusaanbevelingen bracht in verband met de diagnostische onderzoeken, en een NHG richtlijn uit 2010. Hoewel die laatste richtlijn van oudere datum was, werd hij toch meegenomen omdat het de enige beschikbare richtlijn was met wetenschappelijke onderbouwing van de aanbevelingen rond diagnostische onderzoeken. Voor de klinische vragen waarop de richtlijnen geen antwoorden boden, werd een de novo literatuurstudie opgezet.

Er werden op basis van dit onderzoek slechts beperkte aanpassingen aangebracht aan de oorspronkelijk Duodecim aanbevelingen. De aanpassingen werden doorgevoerd om onnodige onderzoeken te vermijden bij een vaak oudere populatie van patiënten. De voornaamste test bij het stellen van de diagnose PMR is de bepaling van het CRP en de sedimentatie. De overgrote meerderheid van de patiënten heeft een verhoogde CRP en/of sedimentatie en beide testen zijn complementair aan elkaar. Bij een kleine subgroep van patiënten, in studies bij ongeveer 1,5 tot 4 %, wordt een normale CRP en sedimentatie gezien.[28,41]

De belangrijkste wijzigingen betreffen het niet routinematig aanvragen van een reumafactor, een anti-CCP en CK's. Die testen bieden alleen een meerwaarde indien er klinisch tekenen zijn die mogelijks wijzen op een RA of een myopathie. Vooral de differentiaaldiagnose met RA blijkt vaak moeilijk. Recent onderzoek toonde aan dat de combinatie van anti-CCP en/of reumafactor een specificiteit van 65-100% en een sensitiviteit van 59-88% heeft voor de diagnose van RA.[50] Vooral de vaak matige sensitiviteit maakt dat een negatieve test de mogelijkheid van een onderliggende RA niet kan uitsluiten. De specificiteit van de

anti-CCP is zeer hoog, maar kan reeds jaren voor het ontstaan van de ziekte aanwezig zijn.[34,50] De belangrijkste reden om ze aan te vragen blijft dus de aanwezigheid van klinisch suggestieve symptomen. Bevraging in een expertenpanel gaf aan dat dit in de meerderheid van de gevallen reeds zo gebeurde.

Ook het routinematig uitvoeren van medische beeldvorming wordt niet aanbevolen. Bij een typisch klinisch beeld zijn bijkomende onderzoeken niet geïndiceerd gezien de onduidelijke kosteneffectiviteit en de belasting voor de patiënt. Beeldvorming kan evenwel nuttig zijn bij atypische symptomen om differentiaaldiagnoses uit te sluiten of voor onderzoeksdoeleinden in de tweede lijn. De bevraging toonde aan dat bijkomende beeldvormende onderzoeken ook voornamelijk in die omstandigheden gebeuren.

Er is in de literatuur een belangrijke verdeeldheid onder experten over het gebruik van een snelle respons op proefbehandeling met corticosteroïden als classificatiecriterium voor de diagnose van PMR. Enerzijds is het mogelijk dat er ook bij andere inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld RA) een positieve respons op corticosteroïden geobserveerd kan worden, anderzijds is er niet altijd een onmiddellijke of volledige respons op de behandeling bij een subgroep van patiënten met PMR.[4] Bij de bevraging van het expertenpanel in deze studie was dat nochtans een criterium dat door huisartsen als zeer belangrijk werd bevonden bij het stellen van de diagnose. De reumatoloog gaf een genuanceerder beeld en stelde voor om het effect van corticosteroïden toch wat langer af te wachten en bij onvoldoende respons verdere onderzoeken uit te voeren of te verwijzen. De originele Duodecim aanbeveling met inclusie van de snelle respons op behandeling werd behouden, de nuancering werd wel aangebracht in de bijkomende informatie. (zie Bijlage 8)

Bij het formuleren van de definitieve aanbevelingen werd de volgorde van de adviezen licht aangepast. De laatste aanbeveling in verband met het stellen van de diagnose op basis van het klinisch beeld en een gestegen sedimentatie en/of CRP werd naar voren geplaatst. Dat gebeurde om ook visueel te verduidelijken dat die kenmerken alleen voldoende zijn voor het stellen van de diagnose en dat alle bijkomende aanbevelingen alleen van toepassing zijn bij een afwijkende kliniek.

Bij het uitvoeren van dit onderzoek werd een gestandaardiseerd protocol gevolgd beschreven in het handboek voor HAIO's[1]. Dat in combinatie met de begeleidingsmomenten vanuit de EBPracticeNet en een tussentijdse evaluatie door de leescommissie zorgden voor een goede procesevaluatie en het bewaken van de kwaliteit van het onderzoek. Door de samenwerking met medeonderzoekster dr. Laura Andries was het mogelijk om onafhankelijke beoordelingen van de richtlijnen met elkaar te vergelijken en te komen tot een consensus. Bij de bevraging van het expertenpanel werden alle doelgroepen bereikt om zo een genuanceerd beeld te krijgen van de huidige praktijkvoering.

Gezien het voor beide onderzoekers een eerste richtlijnadaptatie betrof, kan dat onvermijdelijk geleid hebben tot beginnersfouten en een mindere kwaliteit van het onderzoek. Bij het doorlopen van het proces leidde nieuwe inzichten soms tot het teruggrijpen naar eerdere stappen om die te vervolledigen of aan te passen. Het protocol werd zo goed als mogelijk gevolgd, maar enige subjectiviteit bij het opstellen van deze adaptatie is onvermijdbaar. Voor deze masterthesis werd slechts een selectie van (sub)thema's geïncludeerd voor adaptatie. Veel informatie ontbreekt, meer bepaald rond klinisch onderzoek en follow-up. Dat maakt dat de geadapteerde richtlijn onvolledig is en niet alle klinische vragen van eerstelijnsmedewerkers kan beantwoorden. Bijkomend zijn de meeste aanbevelingen met betrekking tot het diagnostisch onderzoek bij PMR gebaseerd op expertconsensus en is de wetenschappelijke onderbouwing vaak beperkt. Dat leidde rechtstreeks tot lagere GRADE-scores bij de uiteindelijk opgestelde aanbevelingen. Het is mogelijk dat toekomstig onderzoek nieuwe inzichten biedt waardoor de aanbevelingen aangepast moeten worden. Enkele aanbevelingen werden initieel slecht verwoord en zorgden voor verwarring bij het uitvoeren van de peerreview. Die werden dan ook aangepast voor het voorleggen van de aanbevelingen aan het expertenpanel. Bij de bevraging van het expertenpanel werd slechts een beperkt aantal artsen en patiënten gerekruteerd. Er werd een zo heterogeen mogelijke studiepopulatie nagestreefd, maar het is onvermijdelijk dat een bevraging van een grote groep experten

zou kunnen leiden tot bijkomende inzichten in de huidige praktijkvoering. Na inclusie van de commentaren van het expertenpanel werd een definitieve versie van de aanbevelingen opgesteld die terug te vinden is in bijlage 8.

Er is nog veel onderzoek gaande naar de juiste plaats van beeldvormende onderzoeken, en dan voornamelijk PET/CT, in de diagnosestelling van PMR. Bijkomend onderzoek naar de specifieke inflammatoire patronen bij PMR zou in de toekomst kunnen leiden tot een gerichter gebruik van beeldvorming bij het uitsluiten van differentiaaldiagnoses. Ongetwijfeld is hier in de tweede lijn een grotere rol voor weggelegd.

Conclusie

De Duodecim richtlijn *Polymyalgia Rheumatica* werd geadapteerd naar de Belgische zorgcontext. Er werden enkele kleine aanpassingen aangebracht om onnodige onderzoeken te vermijden. De hoeksteen van de diagnose polymyalgia rheumatica blijft het typische klinisch beeld in combinatie met een verhoogde CRP en/of sedimentatie. Bij een klassieke PMR is er geen nood aan bijkomende laboratoriumonderzoeken of medische beeldvorming. Bij atypische klinische beelden kunnen die wel gebruikt worden om de differentiaaldiagnose verder uit te klaren. Het niveau van bewijskracht van de aanbevelingen is laag en dat vertaalt zich ook in lage GRADE-scores.

Dankwoord

Deze masterthesis was niet mogelijk zonder de steun en medewerking van onderstaande personen en hierbij zou ik en graag willen bedanken.

Als eerste wil ik mijn thesispartner dr. Laura Andries bedanken voor de aangename samenwerking, haar nuttige commentaren en de interessante discussies. Zonder haar hulp zou dit werk niet tot stand zijn gekomen.

Vervolgens wil ik mijn promotor Prof. dr. Mieke Vermandere bedanken voor haar inzichtrijke advies en begeleiding. Ze stond altijd open voor vragen en bood licht aan het einde van de tunnel wanneer we het even niet meer zagen zitten.

Daarnaast wil ik dr. Nicolas Delvaux, mevr. Martine Goossens en dr. Hanne Cloetens van EBPracticeNet bedanken om ons wegwijs te maken in de wereld van de richtlijnadaptatie en ons terug op het juiste spoor te zetten bij problemen. Bedankt voor de leerrijke feedback.

Verder wil ik alle ondervraagde artsen en patiënten bedanken voor hun deelname aan de peerreview en de toetsing van de richtlijnen in de praktijk. Zonder hen hadden we geen kijk gehad op de huidige praktijkvoering.

Tot slot gaat mijn dank uit naar mijn praktijkopleider dr. Katty Govers voor haar ondersteunende aanwezigheid en luisterend oor en naar mijn zus Ria Robijns voor het nalezen van deze thesis en haar uitgebreide taalkundige adviezen.

Referenties

1. 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 aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBPracticeNet.be. EBMPracticeNet. 2017;6th edition:19.
2. EBMPracticeNet vzw. Ebpracticenet [Internet]. Available from: https://www.ebpnet.be/nl/Pages/default.aspx
3. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. Lancet [Internet]. 2013;381(9860):63–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60680-1
4. Hakvoort L, Dubbeld P, Ballieux MJP, Dijkstra RH, Meijman HJ, Weisscher PJ, et al. NHG-standaard polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis. Huisarts Wet. 2010;53(2):88–100.
5. Pettersson T. Polymyalgia rheumatica [Internet]. EBM guidelines. 2017 [cited 2018 Oct 24]. Available from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home
6. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg [Internet]. 2010 [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://kce.fgov.be/nl
7. Hoge gezondheidsraad [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad
8. Minerva [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: http://www.minerva-ebm.be/
9. Farmaka [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://www.farmaka.be/nl
10. RIZIV [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/nl/Paginas/default.aspx#
11. BCFI [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/start
12. Federale overheidsdienst volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: https://www.health.belgium.be/nl
13. Guidelines International Network [Internet]. [cited 2019 Jan 12]. Available from: https://g-i-n.net/
14. National Guideline Clearinghouse [Internet]. [cited 2019 Jan 12]. Available from: Guideline.gov
15. NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2019 Jan 12]. Available from: https://www.evidence.nhs.uk/
16. Trip [Internet]. [cited 2019 Jan 12]. Available from: https://www.tripdatabase.com/
17. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. [Internet]. 2009. Available from: www.agreetrust.org
18. The Cochrane Collaboration. Cochrane [Internet]. [cited 2019 Jun 30]. Available from: https://www.cochrane.org/
19. National Center for Biotechnology Information. PubMed [Internet]. [cited 2019 Jun 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
20. Buttgereit F, Brabant T, Dinges H, Hiemer I, Kaplani M, Kiltz U, et al. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica. Z Rheumatol. 2018;77(5):429–41.
21. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. Arthritis Rheumatol. 2015;67(10):2569–80.
22. NICE. Polymyalgia rheumatica - NICE Clinical Knowledge Summaries [Internet]. 2013. Available from: https://www.nice.org.uk/cks-uk-only
23. Slart RHJ., Glaudemans AWJM, Chareonthaitawee P, Treglia G, Besson FL, Bley TA, 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. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018.

24. Janssens HJE., Lopuhaä DE, Schaafstra A, Shackleton DP, Van der Helm-Van Mil AHM, Van der Spruit R, et al. NHG-Standaard Artritis [Internet]. 2017. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/artritis

25. Martínez-Taboada V, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Polymyalgia rheumatica with normal erythrocyte sedimentation rate: clinical aspects. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(4 Suppl 20):S34-7.

26. Cantini F. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in the Diagnosis of Polymyalgia Rheumatica. Ann Intern Med [Internet]. 1998 May 15;128(10):873. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00021

27. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: A prospective follow-up study. Semin Arthritis Rheum. 2000;30(1):17–24.

28. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. Rheumatology [Internet]. 1996 Nov;35(11):1161–8. Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/35.11.1161

29. Gao I, Haas-Wöhrle A, Mueller K, Lorenz H, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? Ann Rheum Dis. 2005 Oct 1;64(10):1516–7.

30. Girelli F, Foschi F, Bedeschi E, Calderoni V, Stefanini G, Martinelli M. Is anti cyclic citrullinated peptide a useful laboratory test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? Allerg Immunol (Paris). 2004;36:127–30.

31. Vallbracht I, Rieber J, Opperman M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2004 Sep 1;63(9):1079–84. Available from: http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2003.019877

32. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. Arthritis Rheum [Internet]. 2004 Mar;50(3):709–15. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/art.20044

33. Vossenaar E, van Venrooij W. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2004;6(3):107–11.

34. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis [Internet]. 2005 Nov 3;65(7):845–51. Available from: http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2006.051391

35. Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis [Internet]. 1979 Oct 1;38(5):434–9. Available from: http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.38.5.434

36. Jones JG, Hazleman BL. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis [Internet]. 1981 Feb 1;40(1):1–5. Available from: http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.40.1.1

37. Chuang T-Y, Hunder G, Ilstrup D, Kurland L. Polymyalgia Rheumatica. Ann Intern Med [Internet]. 1982 Nov 1;97(5):672. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-97-5-672

38. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: Evidence for synovitis. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 1984 May;13(4):322–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/004901728490012X

39. Brooks R, McGee S. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. Arch Intern Med. 1997;157(2):162–8.

40. Dasgupta B, Salvarani C, Schirmer M, Crowson C, Maradit-Kremers H, Hutchings A, et al. Developing classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison of views from an expert panel and wider survey. J Rheumatol. 2008;35(2):270–7.

41. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, 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):484–92.

42. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis a systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(22):2442–58.

43. Sakellariou G, Iagnocco A, Riente L, Ceccarelli F, Carli L, Di Geso L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XLIII. Ultrasonographic evaluation of shoulders and hips in patients with polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):1–7.

44. Possemato N, Salvarani C, Pipitone N. Imaging in polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2018;70(1):51–8.

45. Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, García-Martínez A, Alba MA, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, et al. The Expanding Role of Imaging in Systemic Vasculitis. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2016 Nov;42(4):733–51. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X16300461

46. Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: Indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. Rheumatology. 2012;51(1):77–86.

47. Marsman D, Den Broeder A, Boers N, Van der Maas A. Polymyalgia rheumatica: nieuwe ontwikkelingen en uitdagingen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1647.

48. Kubota K, Yamashita H, Mimori A. Clinical Value of FDG-PET/CT for the Evaluation of Rheumatic Diseases: Rheumatoid Arthritis, Polymyalgia Rheumatica, and Relapsing Polychondritis. Semin Nucl Med [Internet]. 2017;47(4):408–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.02.005

49. Rehak Z, Sprlakova-Pukova A, Kazda T, Fojtik Z, Vargova L, Nemec P. 18 F-FDG PET/CT in polymyalgia rheumatica—a pictorial review. Br J Radiol [Internet]. 2017 Aug;90(1076):20170198. Available from: http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20170198

50. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, Jones JD, Rigby WFC, Gan RW, et al. Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2018 Nov;70(11):1721–31. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/art.40562

Bijlage 1: Laatste versie van Engelstalige Duodecim richtlijn "Polymyalgia Rheumatica"[5]

Polymyalgia rheumatica
EBM Guidelines
29.7.2017 • Latest change 29.7.2017
Tom Pettersson

Essentials

- Among the vast amount of patients who suffer from pain those should be identified in whom the symptoms could be effectively relieved with low-dose glucocorticoids.
- A patient with typical polymyalgia rheumatica that responds well to glucocorticoids can be treated in the primary care. Suspicion of temporal arteritis, atypical clinical features and non-satisfactory response to treatment are indications for a consultation in the specialized care.

In general

- Polymyalgia rheumatica is a chronic inflammatory disease of unknown aetiology.
- Muscular pain and stiffness as well as systemic symptoms characterize the clinical picture.
- Temporal arteritis can be demonstrated in 15–30% of patients with polymyalgia rheumatica.

Epidemiology

- The incidence of polymyalgia rheumatica is approximately 500 cases per million people.
- There is a female preponderance. The disease is encountered almost solely in patients over 50 years of age. Peak incidence is among 70-year-olds.

Symptoms

- Symmetrical pain and stiffness in the neck, shoulders, upper arms, lumbar region and thighs for more than one month. The pain is accentuated during the night and in the morning and is associated with prolonged morning stiffness.
- General symptoms: fatigue, weight loss, loss of appetite, fever, depression
- The onset is usually fairly acute. The patient may be able to tell the exact day when the symptoms started.
- Because of the association between polymyalgia rheumatica and temporal arteritis it is important to recognize the clinical picture that includes headache, jaw claudication, tenderness of the scalp, visual disturbances and claudication in the extremities. These symptoms should trigger diagnostic exploration with temporal arteritis in mind.

Clinical signs

- Painful restriction of movement of the shoulder and hip joints
- No tender spots as in fibromyalgia, but there may be tenderness on palpation in the upper arms and thighs.
- In some cases there may be arthritides of the wrists or fingers resembling rheumatoid arthritis. In elderly people, rheumatoid arthritis may have a polymyalgic onset.

Investigations

- The following are necessary laboratory investigations in the diagnostic stage: ESR, CRP, basic blood count with platelet count.

- For the differential diagnostics also other laboratory tests may be necessary; see sections Diagnosis and Differential diagnosis

Diagnosis

- Diagnosis based on clinical findings is often sufficient: age over 50, typical clinical picture, increased ESR (> 40 mm/t) and rapid subjective response to predniso(lo)ne (10–20 mg/day) within 3 days.
- ESR is a good screening test when polymyalgia rheumatica is suspected as the cause of musculoskeletal pain (cf. fibromyalgia).
- Laboratory findings demonstrate the typical features of a generalized inflammation: in addition to increased ESR the findings include a marked increase of plasma CRP concentration, mild to moderate normocytic anaemia and thrombocytosis. Plasma alkaline phosphatase may be increased. Rheumatoid factor and anti-citrulline antibodies are usually negative. Creatine kinase concentration is normal (cf. polymyositis).
- Ultrasonography of the shoulders or hips is a useful part of the initial investigations. It often reveals bursitis, tenosynovitis or synovitis. Soft tissue inflammation may also be visualized by MRI or PET scanning. The latter investigation may reveal subclinical inflammation in the walls of large arteries.
- Temporal artery biopsy (video) is only indicated if symptoms or signs suggest the possibility of temporal arteritis.
- It is not considered necessary to try to exclude latent cancer in patients with typical polymyalgia rheumatica.

Differential diagnosis

- A great number of conditions may resemble polymyalgia rheumatica.
    - Rheumatoid arthritis
    - Spondyloarthropathy
    - Connective tissue diseases and vasculitides
    - Polymyositis
    - Osteoarthritis
    - Disorders of the rotator cuff of the shoulder
    - Adhesive capsulitis
    - Fibromyalgia
    - Hypothyroidism
    - Viral infections and other infectious diseases
    - Multiple myeloma and other malignancies
    - Depression

Treatment

- Polymyalgia rheumatica is treated with low-dose glucocorticoids that typically eliminate or essentially relieve the symptoms within a few days.
- The initial dose of predniso(lo)ne is 15–20 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.
- 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.

- 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.
- Prophylaxis against osteoporosis is started concomitantly with the decision to start glucocorticoid treatment.
    - Sufficient calcium and vitamin D intake must always be guaranteed.
    - Since the patients are elderly and it is likely that the glucocorticoid therapy is needed for a lengthy period, it is in practice almost always necessary to start a bisphosphonate or some other specific anti-osteoporotic medication as well.
    - Discontinuation of the anti-osteoporotic medication may be considered when the glucocorticoid therapy ends.

Follow-up

- The aim is to find the smallest dose of glucocorticoid that is still effective. The dose is defined individually in each patient by monitoring the inflammatory activity of the disease.
- During glucocorticoid therapy, follow-up visits are recommended at 4–8 week intervals in the beginning and later at 8–12 week intervals.
- In addition to the clinical assessment, CRP provides a good estimate regarding the inflammatory activity of the disease.
- During follow-up visits, attention should also be placed on possible adverse effects of glucocorticoid therapy as well as on a possible associated disease.
- Laboratory tests to be monitored include: ESR, CRP, basic blood count with platelet count, and plasma creatinine, glucose and electrolytes.

Prognosis

- The disease has a tendency to relapse. The patient is usually able to identify the symptoms and readily seek medical advice.

Related resources

- Clinical guidelines ?
- Literature ?

Last reviewed as up-to-date 29.7.2017 • Latest change 29.7.2017
Article ID: ebm01095 (021.045)
© 2017 Duodecim Publishing Company Ltd

Bijlage 2: GRADE[1]

Samenvattende tabel van de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

		Voordelen vs nadelen en risico's	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterk bewijs van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Bijlage 3: Onderzoeksprotocol voor aanvraag Ethische Commissie

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Adaptatie van de DUODECIM richtlijn Polymyalgia Rheumatica
Version 1: Date submission	Date:12/11/2019
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	
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval. YES	
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

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 peerreview (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) Peerreview 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. Peerreview 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: Peerreview 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.*

Bijlage 4: Goedkeuring Ethische Commissie

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

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 5: Leidraad semigestructureerd 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 differentiaaldiagnose 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?

Bijlage 6: Leidraad semigestructureerd 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

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?
    k. 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?

Bijlage 7: PIPOH elementen voor klinische vragen

Klinische vraag 1: Wat is de diagnostische waarde van laboratoriumtesten bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Klinische vraag 1a: Wat is de diagnostische waarde van gestegen ontstekingsparameters in het bloed (CRP, sedimentatie, trombocyten) bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	Kinderen Gestegen CK's
Interventions	Gestegen CRP/ Sedimentatie	
Professionals	Eerstelijns artsen	
Outcomes	Diagnose PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Klinische vraag 1b: Wat is de diagnostische waarde van een positieve rheumatoid factor en anti-citrulline bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ RA)

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	Kinderen
Interventions	Positieve rheumatoid factor en anti-citrulline	
Professionals	Eerstelijnsartsen	
Outcomes	Uitsluiten PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Klinische vraag 1c: Wat is de diagnostische waarde van positieve CK's bij patiënten ouder dan 50 jaar met symmetrische schouder en heupklachten in het uitsluiten van de diagnose PMR? (DD/ polymyositis)		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	Kinderen
Interventions	Positieve CK's	
Professionals	Eerstelijnsartsen	
Outcomes	Uitsluiten PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Klinische vraag 2: Wat is de diagnostische waarde van beeldvormend onderzoek bij patiënten met met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?		
Klinische vraag 2a: Wat is de diagnostische waarde van bursitis, tenosynovitis of synovitis op echografie bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	
Interventions	Bursitis, tenosynovitis of synovitis van de perifere gewrichten op echografie	Geen afwijkingen op echografie, calcificaties/tendinose op echografie
Professionals	Eerstelijnsartsen	
Outcomes	Diagnose PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Klinische vraag 2b: Wat is de diagnostische waarde van inflammatie van de weke delen en grote arteries op MRI of PET/CT bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	Kinderen
Interventions	FDG-PET met bilaterale inflammatie van de extra-articulaire synoviale structuren / grote arteries	Unilaterale inflammatie, tumoraal proces
Professionals	Eerstelijnsartsen	
Outcomes	Diagnose PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?		
Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van reductie van symptomen na 5 dagen inname van 15 mg/dag prednisolone (12 mg methylprednisolone) bij patiënten > 50 jaar met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR? (= proefbehandeling)		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Symmetrische musculoskeletale pijn in heup en schouders Ochtendstijfheid>30min Klachten > 1 maand Patiënten > 50 jaar Algemene symptomen (vermoeidheid, G daling, afname eetlust, depressie)	Kinderen
Interventions	5 dagen 15mg prednisolone per dag met verbetering van symptomen	Geen effect van behandeling
Professionals	Eerstelijnsartsen	
Outcomes	Diagnose PMR	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Bijlage 8: Definitieve versie van de geadapteerde Duodecim richtlijn

1. Doelstelling

Het doel van deze aanbevelingen is om huisartsen en andere eerstelijnsmedewerkers relevante en wetenschappelijk onderbouwde informatie over de diagnosestelling bij polymyalgia rheumatica te leveren.

2. Doelgroep voor de richtlijn

Deze richtlijn is opgesteld voor huisartsen en andere eerstelijnsmedewerkers.

3. Patiëntenpopulatie

Patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio waarbij op basis van anamnese en klinisch onderzoek gedacht wordt aan de diagnose polymyalgia rheumatica.

4. Klinische vragen

Klinische vraag 1: Wat is de diagnostische waarde van laboratoriumtesten bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Klinische vraag 2: Wat is de diagnostische waarde van beeldvormend onderzoek bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

Klinische vraag 3: Wat is de diagnostische waarde van symptoomreductie bij proefbehandeling bij patiënten met symmetrische musculoskeletale pijn in de heup- en schouderregio met bewegingsbeperking, in de diagnose van PMR?

5. Kernboodschappen

Aanbeveling 1: Wij bevelen aan om bij elke patiënt met een vermoeden van polymyalgia rheumatica de sedimentatie en het CRP te bepalen. Patiënten met polymyalgia rheumatica hebben een verhoogde sedimentatie en/of een verhoogde CRP-concentratie. (GRADE 1B)

Aanbeveling 2: Wij suggereren dat een diagnose op basis van volgende klinische bevindingen voldoende is: (GRADE 2C)

- Een leeftijd ouder dan 50 jaar
- Typische klinische kenmerken (bilaterale pijn en stijfheid in nek en schoudergordel en/of heupgordel, ochtendstijfheid > 60 min, klachten > 4 weken aanwezig)
- Een verhoogde sedimentatie en/of CRP
- Een snelle subjectieve respons op een proeftherapie met een lage dosis corticosteroïden (vb. 12-16 mg methylprednisolone/dag). Indien de klachten met behandeling niet verminderen binnen 3 tot 5 dagen, dan moet getwijfeld worden aan de correctheid van de diagnose.

Aanbeveling 3: Wij suggereren om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose tussen polymyalgia rheumatica en elderly onset reumatoïde artritis de reumafactor en de anti-citrulline-antistoffen (anti-CCP) te bepalen. Die zijn doorgaans negatief bij polymyalgia rheumatica.(GRADE 2B)

Aanbeveling 4: Wij bevelen aan om bij twijfel bij het opstellen van de differentiaaldiagnose 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)

Aanbeveling 5: 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. (GRADE 2C)

Aanbeveling 6: Wij raden af om routinematig MRI of PET/CT beeldvorming uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van polymyalgia rheumatica. (GRADE 1C)

6. Toelichtingen tot de aanbeveling

Aanbeveling 1:

- In een kleine subgroep van patiënten met polymyalgia rheumatica is zowel de sedimentatie als het CRP normaal.

Aanbeveling 2:

- Het typische klinische beeld blijft de hoeksteen van de diagnose.
- Soms duurt het langer voordat er een klinische verbetering van de symptomen optreedt. (informatie aangebracht door reumatoloog na peerreview)
- Er is een subgroep van patiënten die nauwelijks of niet reageert op de initiële therapie met corticosteroïden. Bij het uitblijven van klinische verbetering na het starten van de therapie worden best bijkomende onderzoeken uitgevoerd of wordt de patiënt doorverwezen naar de tweede lijn.

Aanbeveling 3:

- Bijkomende testen zijn alleen aan te vragen indien er een suggestief klinisch beeld voor reumatoïde artritis is.
- Anti-CCP kan al jaren voor het optreden van een reumatoïde artritis gestegen zijn.

Aanbeveling 4:

- Vaak kan het onderscheid gemaakt worden op basis van het klinische beeld. Bij myopathie en aanverwante aandoeningen staat spierzwakte op de voorgrond.

Aanbeveling 5:

- Bij twijfel kan echografie gebruikt worden om te differentiëren tussen PMR en andere niet-inflammatoire schouderaandoeningen.
- Typische schouderafwijkingen bij patiënten met PMR zijn onder andere bursitis subdeltoidea en bicepstenosynovitis. Ter hoogte van de heup kunnen synovitis en bursitis trochanterica opgemerkt worden.

Aanbeveling 6:

- Routinematige beeldvorming wordt afgeraden omwille van onduidelijke kosteneffectiviteit.
- Beeldvorming kan wel een meerwaarde vormen bij atypische klinische beelden of in onderzoekssetting.
- Typische afwijkingen op FDG-PET/CT zijn aantekeningen ter hoogte van de bursa subdeltoidea, de bicepspees, het tuber ischiadicum en de processus spinosi. Soms wordt er ook een subklinische vasculitis van de grote vaten opgemerkt.

7. Basis voor de aanbevelingen

De aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op de aanbevelingen beschreven in de originele Duodecim richtlijn. Voor de onderbouwing bij de geadapteerde aanbevelingen wordt verwezen naar de masterthesis waaruit deze aanbevelingen gegenereerd zijn.

8. Peerreview proces

De formulering van de aanbevelingen werd aangepast ten opzichte van eerdere versies om een duidelijke kernboodschap weer te geven, bijkomende informatie werd vermeld in de sectie met toelichtingen.

Het allerbelangrijkste element bij het stellen van de diagnose is het klinische beeld. Bij een typisch klinisch beeld van PMR in afwezigheid van inflammatoire parameters in het bloed of in aanwezigheid van een positieve reumafactor of een anti-CCP zijn deze van ondergeschikt belang en kan de diagnose vooralsnog gesteld worden. De kliniek primeert altijd.

De bevraagde reumatoloog gaf aan dat het soms wat langer duurt vooraleer de behandeling met corticosteroïden aanslaat. Soms duurt het tot tien dagen voordat er een klinische verbetering van de symptomen optreedt. Het kan dus interessant zijn om de behandeling wat langer door te zetten alvorens te besluiten tot een non-respons.

9. Planning voor update

Een controle van de klinische praktijkrichtlijnen voor revisie of vernieuwing wordt vijfjaarlijks voorzien of eerder indien geïndiceerd op basis van nieuwe evidentie.

10. Referenties

1. Pettersson T. Polymyalgia rheumatica [Internet]. EBM guidelines. 2017 [cited 2018 Oct 24]. Available from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home
2. Hakvoort L, Dubbeld P, Ballieux MJP, Dijkstra RH, Meijman HJ, Weisscher PJ, et al. NHG-standaard polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis. Huisarts Wet. 2010;53(2):88–100.
3. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. Arthritis Rheumatol. 2015;67(10):2569–80.
4. Janssens HJE, Lopuhaä DE, Schaafstra A, Shackleton DP, Van der Helm-Van Mil AHM, Van der Spruit R, et al. NHG-Standaard Artritis [Internet]. 2017. Available from: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/artritis
5. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, 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):484–92.
6. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis a systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(22):2442–58.
7. Sakellariou G, Iagnocco A, Riente L, Ceccarelli F, Carli L, Di Geso L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XLIII. Ultrasonographic evaluation of shoulders and hips in patients with polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):1–7.

11. Lijst van auteurs en belangenvermenging

De adaptatie van de deze richtlijn kadert in een masterthesis van een master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde met als auteurs dr. Laura Andries en dr. Els Robijns. Er werd geen belangenvermenging gerapporteerd.