Kantonsspital St.Gallen

Polymyalgia Rheumatica

WILER SYMPOSIUM 2016

Dr. med. Natalie Köger
Rheumatologie Kantonsspital St. Gallen

Kantonsspital St.Gallen

Kantonsspital St.Gallen

- Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnose
- Diagnosekriterien
- Differentialdiagnose
- Co- Morbidität und Risikofaktoren
- Therapieempfehlungen 2015 EULAR /ACR
- Neue Behandlungsstrategien/Ausblick

Kantonsspital St.Gallen

Klinik

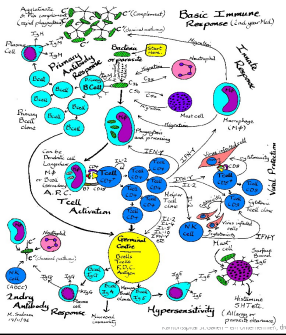
- Steifigkeit und Schmerzen in den Nackenmuskeln, Schultern, lumbaler Rückenschmerz, Hüft- und Oberschenkelschmerzen
- *Charakteristisch*: plötzlicher Beginn und symmetrische Myalgien
- Nachtschmerzen, Anlaufschmerzen, Probleme beim Ankleiden
- Häufig Gewichtsverlust, Anorexie, Krankheitsgefühl und Depression

Kantonsspital St.Gallen

Epidemiologie

- Entzündliche Erkrankung der älteren Bevölkerung (ab 50 Lebensjahr)
- 20-50 Neuerkrankungen /100000 Einwohner pro Jahr (ca. 4-10 Neuerkrankungen in Wil/Jahr)
- Frauen: Männer 4:1
- Hoch- Risiko Populationen: Skandinavien/ Nordeuropa
- Niedrig- Risiko Populationen: Italien

Kantonsspital St.Gallen



Pathophysiologie

- kein auslösendes Agens
- polyklonale Stimulierung des angeborenen Immunsystems inclusive der Monozyten die IL1 und IL 6 produzieren
- Ähnliche Pathophysiologie wie bei der Riesenzellarteritis- Vorstufe einer Vaskulitis?

Kantonsspital St.Gallen

Bird Kriterien 1979

Kriterium	Erklärung
I	Beidseitige Schulterschmerzen und/oder beidseitige Steifigkeit
II	Akuter Krankheitsbeginn < 2 Wochen
III	Initiale BSR > 40 mm/h
IV	Morgendliche Steifigkeit > 1 h
V	Alter > 65 Jahre
VI	Depression und/oder Gewichtsverlust
VII	Beidseitiger Oberarmdruckschmerz

Historisch

Diagnose: mindestens 3 Kriterien oder 1 Kriterium plus Temporalarteritis
Sensitivität 92% und Spezifität 80%, Sensitivität zusammen mit dem Ansprechen auf Korticosteroide 96%

Kantonsspital St.Gallen

Hunder-Kriterien 1982

° Alter >50 Jahre
° beidseitige Schmerzen bzw. Druckschmerz länger andauernd als einen Monat von Nacken, Rumpf, Schultern , Oberarmen Hüften sowie Oberschenkel
° BSG > 40 mm/1. Stunde
° Ausschluss anderer Diagnosen

Historisch

Definitive Diagnose bei Erfüllung aller Kriterien; Sensitivität 93,3%

Kantonsspital St.Gallen

EULAR

- European League Against Rheumatism
- www.eular.org

- **EULAR mission statement**
- The European League Against Rheumatism (EULAR) is the organisation which represents the people with arthritis/rheumatism, health professional and scientific societies of rheumatology of all the European nations.
- The aims of EULAR are to reduce the burden of rheumatic diseases on the individual and society and to improve the treatment, prevention and rehabilitation of musculoskeletal diseases.
- To this end, EULAR fosters excellence in education and research in the field of rheumatology. It promotes the translation of research advances into daily care and fights for the recognition of the needs of people with musculoskeletal diseases by the governing bodies in Europe.
- EULAR is a non-profit scientific and educational association according to Swiss law; it is recognized as a tax-exempt charity by the tax authorities of the Canton of Zurich, Switzerland.

Kantonsspital St.Gallen

2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative

Bhaskar Dasgupta,[1] Marco A Cimmino,[2] Hilal Maradit-Kremers,[3] Wolfgang A Schmidt,[4] Michael Schirmer,[5] Carlo Salvarani,[6] Artur Bachta,[7] Christian Dejaco,[8] Christina Duftner,[5,9] Hanne Slott Jensen,[10] Pierre Duhaut,[11] Gyula Poór,[12] Novák Pál Kaposi,[13] Peter Mandl,[14] Peter V Balint,[14] Zsuzsa Schmidt,[12] Annamaria Iagnocco,[15] Carlotta Nannini,[16] Fabrizio Cantini,[16] Pierluigi Macchioni,[6] Nicolò Pipitone,[6] Montserrat Del Amo,[17] Georgina Espígol-Frigolé,[18] Maria C Cid,[18] Víctor M Martínez-Taboada,[19] Elisabeth Nordborg,[20] Haner Direskeneli,[21] Sibel Zehra Aydin,[21] Khalid Ahmed,[22] Brian

ANN Rheum Disease 2012, 71: 484-92

Kantonsspital

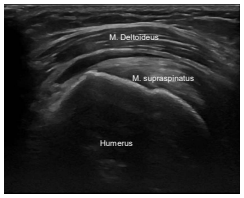
Table 6 PMR classification criteria scoring algorithm—required criteria: age 50 years or older, bilateral shoulder aching and abnormal CRP and/or ESR*

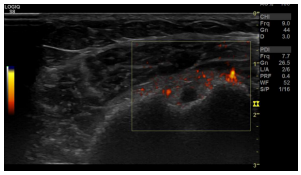
	Points without US (0–6)	Points with US† (0–8)
Morning stiffness duration >45 min	2	2
Hip pain or limited range of motion	1	1
Absence of RF or ACPA	2	2
Absence of other joint involvement	1	1
At least one shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and at least one hip with synovitis and/or trochanteric bursitis	Not applicable	1
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis or glenohumeral synovitis	Not applicable	1

*A score of 4 or more is categorised as PMR in the algorithm without US and a score of 5 or more is categorised as PMR in the algorithm with US.
†Optional ultrasound criteria.
ACPA, anticitrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PMR, polymyalgia rheumatica; RF, rheumatoid factor; US, ultrasound.

Kantonsspital St.Gallen

Ultraschall





Differentialdiagnose der PMR

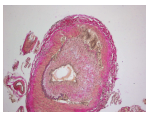
- Rheumatoide Arthritis (insbesondere seronegative RA und late Onset RA)
- Polymyositis, SLE (CK, ANA)
- Endokrine Myopathien (Hypothyreose)
- Andere Vaskulitiden (ANCA)
- Parainfektiöse Myalgien
- Fibromyalgie
- Medikamentöse Myopathie (Kortikoide, Statine)
- Neoplasie, Plasmozytom (Elektrophorese)

Differentialdiagnose – Riesenzellarteritis

- In 10-30% einhergehend mit einem polymyalgieformen Syndrom

Differentialdiagnose – Riesenzellarteritis

- Kiefer(Kau-)claudicatio
- Diplopie
- Kopfschmerzen (Schläfe, diffus)
- Gewichtsverlust, Fieber, Inappetenz, Müdigkeit
- einseitiger Visusverlust
- diffuse Hyperästhesie der Kopfhaut bei Berührung (Kämmen)
- Schwindel, Synkopen
- Halsschmerzen und Dysphagie
- einseitige Armclaudicatio (Blutdruckdifferenz im Seitenvergleich?)
- Zungenclaudicatio



S.J. 56 Jahre alt, Schreiner, immer gesund

- Anamnese:
- Seit 6 Monaten Elevation beider Oberarme unmöglich
- Schmerzen der Oberarm- und Oberschenkelmuskulatur
- Keine geschwollenen Gelenke
- Morgensteifigkeit 45 min

S.J. 1960

BSR 29 mm/h

BLUT-CHEMIE		6/83 23.06	22.8 23.06
Probeneingang			
Datum		×	
Zeit		×	
Probenmaterial/Präanalytik:			
Heparin-Blut			×
Nativ-Blut			×
Serum		×	
Natrium	[130-145 mmol/l]	sistiert	141
Kalium	[3.5-5.1 mmol/l]	sistiert	5.0
Calcium	[2.0-2.6 mmol/l]	sistiert	2.4
Creatinin	[<115 µmol/l]	sistiert	72
GFR	[>60 ml/min/1.73 m²]		>90.0
Harnsäure	[210-430 µmol/l]	sistiert	463
Bilirubin gesamt	[<20 µmol/l]	sistiert	9
AST	[<40 U/l]	sistiert	<10
ALT	[<55 U/l]	sistiert	7
ALP	[53-128 U/l]	sistiert	101
GGT	[<65 U/l]		15
LDH	[<265 U/l]	sistiert	164
CK	[<170 U/l]		59
Total Proteine	[63-83 g/l]	sistiert	78
Albumin (chem.)	[34-48 g/l]	sistiert	41.9
CRP	[<8 mg/l]	sistiert	25
Glucose (mü)	[3.9-5.6 mmol/l]	sistiert	5.2
TSH (Dsl)	[0.25-4 mU/l]		1.7

HAEMATOLOGIE		23.06
verantwortliches Labor		
Probenmaterial/Präanalytik:		
EDTA-Blut		×
kapillär:		
Hämatokrit	[0.40-0.54]	0.438
Hämoglobin	[140-180 g/l]	153
Erythrozyten	[4.6-6.4 T/l]	5.0
Leukozyten	[4.0-10.0 G/l]	9.9
Thrombozyten	[150-300 G/l]	450
MCHC	[310-360 g/l]	349
MCH	[27-31 pg]	31
MCV	[80-95 fl]	88
RDW	[37-54 fl]	47
MPV	[8.3-11.9 fl]	8.7
Retikulozyten	[0.005-0.025]	
Monozyten	[G/l]	
Eosinophile	[G/l]	
Basophile	[G/l]	
Differenzierung (autom.)		
Lymphozytenzahl	[G/l]	2.6
Granulozytenzahl	[G/l]	6.3
Neutrophile	[25-78 %]	63.8
Lymphozyten	[20-52 %]	26.6
Monozyten	[2-12 %]	8.0
Eosinophile	[<8 %]	1.2
Basophile	[<2 %]	0.4
Differenzierung von Hand		
Lymphozytenzahl	[G/l]	

S.J. 22.02.1960

CCP IgG	[<7 U/ml]	105
Rheumafaktor IgM (EIIA)	[<3.5 IU/ml]	2.9
Rheumafaktor IgA (EIIA)	[<14 IU/ml]	69
ANA Antinukleäre IgG IF	[<1:80 Titer]	1:80
SS-A/Ro IgG	[<7 U/ml]	<7
SS-B/La IgG	[<7 U/ml]	<7

Sonografie Schultern beidseits 1.7.2016: keine Bursitis

S.J. 22.06.1960

Kantonsspital St.Gallen

Table 6 PMR classification criteria scoring algorithm—required criteria: age 50 years or older, bilateral shoulder aching and abnormal CRP and/or ESR*

	Points without US (0–6)	Points with US† (0–8)
Morning stiffness duration >45 min	2	2
Hip pain or limited range of motion	1	1
Absence of RF or ACPA	2	2
Absence of other joint involvement	1	1
At least one shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and at least one hip with synovitis and/or trochanteric bursitis	Not applicable	1
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis or glenohumeral synovitis	Not applicable	1

*A score of 4 or more is categorised as PMR in the algorithm without US and a score of 5 or more is categorised as PMR in the algorithm with US.
†Optional ultrasound criteria.
ACPA, anticitrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PMR, polymyalgia rheumatica; RF, rheumatoid factor; US, ultrasound.

SJ 22.06.1960

Kantonsspital St.Gallen

Diagnose:

Polymyalgia Rheumatica DD beginnende Rheumatoide Arthritis

Kantonsspital St.Gallen

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative

Christian Dejaco,[1,2] Yogesh P Singh,[2] Pablo Perel,[3] Andrew Hutchings,[4]
Dario Camel
Kevin Barrac
Daniel Ching
William Dock
Pamela Hildr
Ajesh Mahar
Steven Merry
Jennifer Nott
Michael Schi
Alexandre W

Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica

Christian Dejaco,[1,2] Yogesh P Singh,[2] Pablo Perel,[3] Andrew Hutchings,[4] Dario Camellino,[5] Sarah Mackie,[6] Eric L Matteson,[7] Bhaskar Dasgupta[2]

Kantonsspital St.Gallen

ALLUMFASSENDE PRINZIPIEN

- GOOD CLINICAL PRACTICE
- → SPEZIFISCHER ANSATZ ZUR ERMITTLUNG DER DIAGNOSE: Ausschluss anderer Grunderkrankungen
- → ERHEBUNG VON CO- MORBIDITÄTEN UND RISIKOFAKTOREN:
- Diabetes mellitus, Osteoporose, Frauen, hohe BSR, periphere Arthritis
- → ZUWEISUNG ZUM RHEUMATOLOGEN ERWÄGEN : bei atypischer Präsentation, Risikofaktoren, fehlendem Therapieansprechen oder rezidivierender Erkrankung
- → INDIVIDUALISIERTER BEHANDLUNGSPLAN: mit regelmäßigen klinischen Kontrollen

Kantonsspital St.Gallen

- Risikofaktoren für Nebenwirkungen, Co- Morbiditäten, Co- Medikationen
- Risikofaktoren für Rezidive oder prolongierte Therapie

(i.m. Prednison) — 15-25 mg orales Prednison

Methotrexat *(1/Woche sc 15-25mg)*
(Risikofaktoren/Hinweise auf längere Therapiedauer)

Besserung nach 2-4 Wochen

Kantonsspital St.Gallen

EXTENDED REPORT

EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT)

B F Leeb, H A Bird, G Nesher, I Andel, W Hueber, D Logar, C M Montecucco, J Rovensky, J Sautner, M Sonnenblick

Table 3 Proposed core set of response criteria

Proposition of a core set of response criteria:

- VAS pain (obligatory)
- CRP (mg/l) or ESR (mm/1st h)
- Morning stiffness (min)
- Elevation of upper limbs (0–3)
- VAS doctor's global assessment

Three of the last four items must change

Kantonsspital St.Gallen

Reduktion

- ZIEL: THERAPIEFREIHEIT--- mindestens 11 Monate
- Unter 10 mg: Reduktion 1 mg/Monat
- Bei Rezidiv: Erhöhung auf die letzte Dosis unter welcher der Patient beschwerdefrei war; Methotrexat erwägen
- Bei sehr hohen Entzündungswerten erwägen wir die Gabe von 1 mg/kg/KG (max. 70 mg)

Kantonsspital St.Gallen

Zusätzliche Empfehlungen

NSAR sind insuffizient für die Behandlung der PMR
→können aber begleitende Erkrankungen behandeln

Limitierte Evidenz für andere DMARDs als Methotrexat
→Fallberichte für Leflunomid

Limitierte Evidenz für Biologika
→Empfehlung gegen Biologika, Fallberichte über Tocilizumab (Actemra)

Kantonsspital St.Gallen

Zusätzliche Empfehlungen

- Adäquate Vitamin D oder Calcium/ Vitamin D Substitution (https://www.rheumaliga.ch/**calciumrechner**)
- Knochendichtemessung
- Messung der Nüchtern Glucose
- Tumorsuche (RX Thorax, Abdomensonographie, Koloskopie, Gynäkologie, ggf. Urologie, Elektrophorese)
- Impfungen gegen Pneumokokken (Prevenar 13) und saisonale Grippeimpfung
- (latente) Tbc (Röntgen Thorax, Quantiferon Test) oder virale Hepatitiden? (Biologika)

Kantonsspital St.Gallen

AUSBLICKE

Neue Evidenz für Glukocorticoide
→ Hinweise besseres Ansprechen auf verzögert freigesetztes Prednison

Neue Evidenz für Biologica
→ IL- 6 Hemmung mit Tocilizumab

Neue Evidenz für prognostische Faktoren
→ Adipositas (BMI> 30)ist assoziiert mit mehr Schmerz, schlechterem Ansprechen und höherem Glukocorticoidbedarf (ACR- 1663, Cimmino et al)

Kantonsspital St.Gallen

Tocilizumab (Actemra) a blockbuster in PMR?

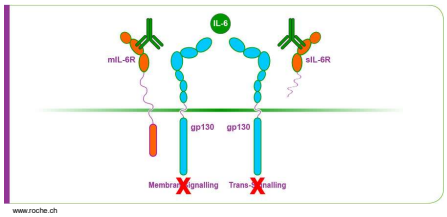
Block·bus·ter

Substantiv [*der*] WIRTSCH.
/ˈblokbʌsta/

etw., das außergewöhnlich erfolgreich ist und sich gut verkauft.

Kantonsspital St.Gallen

Was ist Tocilizumab?



www.roche.ch

Humanisierter monoklonaler IgG1 AK gegen den IL 6 Rezeptor

Kantonsspital St.Gallen

The Tenor Study

- 20 Patienten mit PMR, < als 12 Monate symptomatisch
- GC- naiv (65%), Krankheitsdauer < 1Monat und ohne GC 7 Tage
- TCZ 8 mg/kg, Woche 0,4 und 8
- Primärer Endpunkt PMR-AS <10
- 100% ! Erreichten den primären Endpunkt in Woche 12!

Valérie Devauchelle-Pensec et al. Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2015-208742

Kantonsspital St.Gallen

Tenor Study 2. Phase

TCZ stop, GC median 12 mg/d
Follow up nach 24 und 52 Wochen
kein Flare, keine Notfallbehandlung

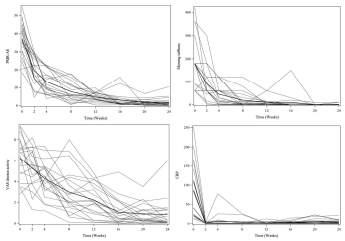
Kumulative GC Dosis 0.8g (vs. 2,7g) in der 24. Woche

Nur 4 von 20 Patienten nahmen Steroiden in der 12. Woche ein

Limit: kleine Studie, open label, CRP in PMR AS

Kantonsspital St.Gallen

Efficacy of tocilizumab and prednisone on the polymyalgia rheumatica activity score (PMR-AS) and three of its components.



Valérie Devauchelle-Pensec et al. Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2015-208742

©2016 by BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism

ARD

Kantonsspital St.Gallen

TCZ weitere Phase 2a Studie

- Open, PMR diagnostiziert < 1 Monat, <= 20 mg Prednison
- 10 PT: GC 12 week und TCZ 8 mg/kg 12 mo
- 10 Contr: Einschluss Kriterien nicht erreicht, normale Behandlung
- Cum GC: 1.1 g TCZ vs 2.6 g (control)

	SUBJECTS	COMPARATOR GROUP	P-VALUE
Steroidfreie Remission nach 6 Monaten	100% (9/9)	0% (0/10)	<0.0001
Relapse nach 12 Monaten	0% (0/9)	60% (6/10)	0.03

Lally, L. Arthritis Rheumatol. 2016 May 9. doi: 10.1002/art.39740

Kantonsspital St.Gallen

Unter Tocilizumab CRP nicht verwertbar

Kantonsspital St.Gallen

Tocilizumab Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse:

	sehr häufig (≥ 1:10)	häufig (> 1:100 < 1:10)	gelegentlich (> 1:1000 < 1:100)
Infektionen	Infektionen des oberen Respirationstraktes	Haut- und Unterhaut-infektionen, oraler Herpes simplex, Pneumonie	Divertikulitis
Verdauungssystem		Mundulcera, Gastritis	Stomatitis, Perforation
Haut		Exanthem, Pruritus	Urtikaria
Nervensystem		Kopfschmerz, Schwindel	
Leber	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie	Transaminasenerhöhung	Bilirubinerhöhung
Herz-Kreislaufsystem		Hypertonie	
Blutbildendes System		Leukopenie, Neutropenie	
Sonstiges		Konjunktivitis	Überempfindlich-keitsreaktionen

www.drgh.de

Kantonsspital St.Gallen

-iv Substituition

-Vorsicht bei:

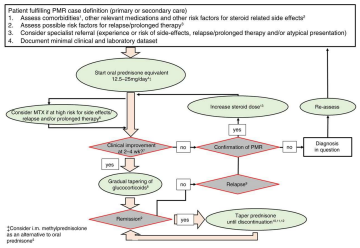
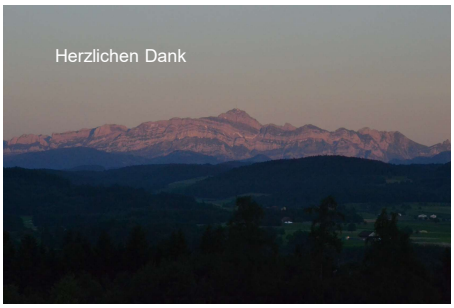
Infektzeichen, Abszessen, Fieber, Husten
Kräfteschwund/Gewichtsverlust, unklare abdominelle Symptomatik

-Laborbestimmungen:

Sicherheits- und Aktivitätsparameter (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT) in den ersten 3 Monaten alle vier Wochen, bei stabil normalen Werten anschließend alle 8-12 Wochen, Lipidwerte 4-8 Wochen nach Therapiebeginn

Kantonsspital St.Gallen

Zusammenfassung



Kantonsspital St.Gallen