

Jahrgang 40

Nummer 5/2018

Polymyalgia rheumatica (N. Marty, E. Gysling) 17

Die Polymyalgia rheumatica ist die zweithäufigste rheumatische Autoimmunerkrankung. Steroide sind nach wie vor die Therapie der Wahl; sie sind meistens gut wirksam, ihre zahlreichen Nebenwirkungen erfordern aber engmaschige Kontrollen. Eine sorgfältige Überwachung der Betroffenen ist auch notwendig, um eine Riesenzellarteriitis rechtzeitig zu erkennen. Die Steroid-Therapie muss individuell mit der kleinsten möglichen Dosis und möglichst kurzer Behandlungsdauer festgelegt werden. Bisher ist keine optimale steroidsparende Kombinationstherapie verfügbar.

Übersicht

Polymyalgia rheumatica

N. Marty & E. Gysling

Die Polymyalgia rheumatica ist eine bei älteren Menschen häufig vorkommende entzündliche Erkrankung bisher unbekannter Ursache. Mehrere neue Übersichten befassen sich mit den aktuellen Behandlungsoptionen.¹⁻³ Im Folgenden sind die wichtigsten Punkte aus diesen Texten zusammengefasst.

Häufigkeit und Pathogenese

Nach der rheumatoiden Arthritis ist die Polymyalgia rheumatica insgesamt die zweithäufigste rheumatische Autoimmunerkrankung.² Bei Personen unter 50 Jahren kommt sie sehr selten vor, im Alter über 50 Jahren ist sie aber noch häufiger als die rheumatoide Arthritis. Der Gipfel der Inzidenz liegt in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren. Mehr als zwei Drittel der Betroffenen sind Frauen.¹

Die Polymyalgie kommt am häufigsten in den nördlichen, insbesondere in den skandinavischen Ländern vor; sie ist in Südeuropa deutlich seltener. In Schweden wurde über eine Häufigkeit von 50 Fällen pro Jahr auf 100'000 Personen über 50 Jahren berichtet; in Italien sind es 13 Fälle auf 100'000 Personen.^{4,5}

Eine Polymyalgie kann isoliert oder aber gleichzeitig mit einer Riesenzellarteriitis auftreten, einer ebenfalls besonders bei älteren Menschen häufigen Vaskulitis. Auch die Riesenzellarteriitis hat eine hohe Prävalenz in Skandinavien oder bei Personen skandinavischer Abstammung.

HLA-Moleküle der Klassen I und II (HLA: human leukocyte antigen) spielen eine Rolle bei der Anfälligkeit auf die Riesenzellarteriitis. Die Assoziation bei Personen mit Polymyalgie ist jedoch von Population zu Population unterschiedlich. Andere

genetische Polymorphismen, die mit autoimmunen entzündlichen Erkrankungen zusammenhängen, könnten ebenfalls beteiligt sein. Auch Infekte spielen möglicherweise in der Pathogenese der Polymyalgie eine Rolle.¹

Geschichte

Die Erstbeschreibungen der Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis) und der Polymyalgia rheumatica liegen über 100 Jahre zurück. Die Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen wurden jedoch erst ab dem Beginn der 1970er Jahre teilweise aufgeschlüsselt; viele Aspekte sind bis heute nicht im Detail geklärt. Frühere Bezeichnungen wie «senile rheumatic gout» oder «periartrosis humeroscapularis» wurden schliesslich 1957 von «Polymyalgia rheumatica» abgelöst.⁶

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch ist die Polymyalgia rheumatica charakterisiert durch starke, meist symmetrische Schmerzen und durch Steifigkeit im Schultergürtel, oft auch im Nackenbereich und im Beckengürtel. Distale Manifestationen wie Arthritiden der Handgelenke oder der Knie sind weniger häufig.

Die Symptomatik beginnt häufig abrupt. Die betroffenen Personen können oft den Tag angeben, an dem sie zum ersten Mal aufgetreten ist. Es gibt aber auch Individuen, bei denen die Symptome langsam über Wochen entstehen.

Die Schmerzen sind in der Nacht und am Morgen am stärksten. Die Morgensteifigkeit dauert typischerweise länger als 45 Minuten, oft auch mehrere Stunden an. Die Symptome können nach längeren Ruhephasen auch tagsüber wieder zunehmen.

Die Erkrankung ist für die Betroffenen sehr beeinträchtigend, da Tätigkeiten wie das Heben der Arme, das Anziehen oder Treppensteigen durch die Schmerzen behindert werden. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust oder Fieber kommen in 40 bis 50% der Fälle vor.

Typisch sind eine stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und ein erhöhtes CRP; die Entzündungsmarker können aber in seltenen Fällen auch normal sein.² Rheumafaktor und Anticitrullin-Antikörper (CCP-AK) sind meist negativ. Falls der

Tabelle 1: Scoring-Algorithmus nach ACR/EULAR⁸

Geforderte Kriterien: Alter ≥ 50 Jahre mit bilateralen Schulterschmerzen und erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit oder erhöhtem CRP plus mindestens vier Punkte (ohne Ultraschall) oder fünf Punkte (mit Ultraschall).

	Punkte ohne Ultraschall	Punkte mit Ultraschall
Morgensteifigkeit >45 Minuten	2	2
Hüftschmerzen oder Bewegungseinschränkungen	1	1
Kein Nachweis von Rheumafaktor oder Anti-CCP-Antikörpern	2	2
Kein anderes Gelenk betroffen	1	1
Bursitis subdeltoidea, Bizeps-Synovitis oder glenohumerale Synovitis in mindestens einer Schulter und Synovitis oder Bursitis in mindestens einer Hüfte		1
Bursitis subdeltoidea, Bizeps-Synovitis oder glenohumerale Synovitis in beiden Schultern		1

Rheumafaktor oder die CCP-AK positiv sind, muss eine rheumatoide Arthritis mit polymyalgischem Beginn in Betracht gezogen werden, was im Alter nicht selten ist. Es gibt keinen spezifischen Biomarker. Eine rasche Besserung der Symptome unter Steroid-Therapie wurde früher als diagnostischer Hinweis gewertet; da dies aber manchmal noch innerhalb von drei Wochen nicht zutrifft, ist dies kein zuverlässiges Kriterium. Eine Ultraschalluntersuchung kann die diagnostische Genauigkeit verbessern.

Klassifikationskriterien

Zur Klassifizierung der Polymyalgia rheumatica wurden verschiedene Kriterien vorgeschlagen. Die 2012 vom «American College of Rheumatology» und der «European League Against Rheumatism» (ACR/EULAR) vorgeschlagene Liste (siehe Tabelle 1) gilt noch als provisorisch, da sie erst in wenigen Studien validiert wurde.⁷ Diese Klassifikationskriterien sind keine Diagnosekriterien.⁸ Die Diagnose wird nach wie vor klinisch gestellt.

Riesenzellarteriitis

Etwa 10 bis 30% der Patientinnen und Patienten mit Polymyalgia rheumatica entwickeln im Krankheitsverlauf eine *Riesenzellarteriitis*, deren meistgefürchtete Komplikation ein irreversibler Visusverlust ist. Deshalb sollten alle von einer Polymyalgie Betroffenen sorgfältig auf Symptome einer Riesenzellarteriitis hin befragt, untersucht und darauf hingewiesen werden, dass sie bei entsprechenden Anzeichen sofort ärztliche Hilfe aufsuchen müssen.

Typische Symptome einer Arteriitis temporalis sind bohrende Kopfschmerzen temporal, selten auch nur okzipital, Kauschmerzen, berührungsempfindliche Kopfhaut temporo-okzipital und eine plötzlich auftretende Sehminderung.

Klinisch sind eine verdickte und druckdolente Arteria temporalis und eventuell Strömungsgeräusche über den Aa. subclaviae, Aa. carotides und Aa. axillares typisch. Eine Riesenzellarteriitis kann aber auch extrakraniell mit isolierter Beteiligung der Aorta und der grösseren abgehenden Gefässe auftreten.

Differentialdiagnose

Die Symptomatik der Polymyalgia rheumatica ist *unspezifisch*; die Differentialdiagnose umfasst deshalb zahlreiche andere Erkrankungen, z.B. entzündliche rheumatische und autoimmune Erkrankungen, Infektionen und Tumoren.

Häufige Differentialdiagnosen sind eine polymyalgisch verlaufende Chondrokalzinose und Erkrankungen aus dem Spondylarthrititis-Formenkreis (z.B. Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis).

Glukokortikoid-Therapie

Die Steroid-Therapie führt bei vielen Personen mit Polymyalgia rheumatica zu einer dramatischen Besserung. Es besteht aber keine Evidenz dafür, dass sie die Wahrscheinlichkeit einer Riesenzellarteriitis senkt.

Anfangsdosis

Die *orale Steroid-Verabreichung* ist nach wie vor der Hauptpfeiler der Behandlung.^{1,3,9} Um die unerwünschten Wirkungen möglichst gering zu halten, muss die Steroid-Therapie individuell mit der kleinsten wirksamen Dosis und mit einer möglichst kurzen Behandlungsdauer festgelegt werden.¹⁰ Es gibt allerdings wenig evidenzbasierte Daten zur optimalen Initialdosis und zur nachfolgenden ausschleichenden Dosisreduktion.^{3,7,11}

Eine Dosis zwischen 12,5 und 25 mg Prednisolon (oder Prednison) täglich ist bei den meisten Patientinnen und Patienten wirksam. Dieses Vorgehen wird in den ACR/EULAR-Empfehlungen von 2015 als Initialdosis empfohlen.¹⁰ Oft bessern sich die Symptome mit dieser Therapie nach 24 bis 72 Stunden, in den meisten Fällen innerhalb der ersten Woche.

Zwei prospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass nach mehreren Wochen Behandlung ein komplettes Ansprechen auf die Therapie nur bei einem Teil der Betroffenen erreicht wurde. In der einen Studie waren es 45% nach 3 Wochen, in der anderen 73% nach 4 Wochen.^{12,13} Der Therapieerfolg sollte deshalb erst nach 2 bis 4 Wochen geprüft werden.

Verabreichung

Ob die tägliche Steroid-Dosis einmal oder zweimal täglich verabreicht werden soll, wird kontrovers diskutiert. ACR und EULAR empfehlen eine *einmal tägliche Verabreichung am Morgen*, um das Risiko von unerwünschten Wirkungen zu senken. Manchmal kann aber eine zweimal tägliche Verabreichung zu Beginn der Therapie dazu beitragen, dass die Symptome rascher zurückgehen. Eine kleine Abenddosis kann nach Ansicht einzelner Fachleute auch bei starken Nachtschmerzen, insbesondere bei Dosen unter 5 mg/Tag, sinnvoll sein.³

Die Wirksamkeit von *verzögert freigesetztem* Prednison («modified-release», Lodotra[®]) bei Polymyalgia rheumatica wurde bisher erst in einer Doppelblindstudie untersucht.¹⁴ Die Studie musste aber vorzeitig beendet werden, da anstelle der geplanten 400 nur 62 Personen aufgenommen werden konnten. Es konnte lediglich ein Trend zu einer besseren Wirksamkeit der am Abend eingenommenen Retardform gegenüber der morgendlichen Einnahme von nicht-retardiertem Prednison gezeigt werden.

Eine *intramuskuläre* Verabreichung wird in den ACR/EULAR-Empfehlungen von 2015 als mögliche Alternative genannt, aufgrund der ungenügenden Datengrundlage aber nicht als bevorzugte Verabreichungsform empfohlen.¹⁰

Dosierung bei Riesenzellarteriitis

Bei einer Riesenzellarteriitis muss sogleich für zwei bis vier Wochen mit hohen Tagesdosen (1 mg/kg Prednisolon oder Prednison, bis zu 60 mg/Tag) behandelt werden. Sofern die Sehkraft oder ein kritisches Organ bedroht erscheint, wird initial für drei Tage eine intravenöse Behandlung mit Methylprednisolon (Solu-Medrol[®], 1000 mg/Tag) empfohlen.

Dosisreduktion

Wenn einmal eine deutliche Besserung der Schmerzen und der Entzündungswerte erzielt worden ist, kann die Dosis langsam reduziert werden. Verschiedene Vorgehensweisen wurden vorgeschlagen (siehe Tabelle 2); die Therapie muss in jedem Fall *individuell* angepasst werden. Bei höheren Startdosen und rascherem Ausschleichen ist die Gefahr von Rückfällen stark erhöht.¹⁵

Die Therapie muss meist mindestens 1–2 Jahre lang fortgesetzt werden; manchmal ist jedoch eine dauerhafte niedrigdosierte Prednisolon-Therapie notwendig. Wer davon betroffen sein wird, kann aufgrund des bisherigen Wissensstands nicht vorhergesagt werden.

Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Therapie

Die längerdauernde Behandlung mit Glukokortikoiden kann zahlreiche unerwünschte Wirkungen haben. Offenbar ist bei der Behandlung einer Polymyalgia rheumatica häufiger mit solchen Problemen zu rechnen als bei anderen rheumatischen Erkrankungen unter vergleichbaren Dosen, und die Morbidität dieser Nebenwirkungen ist höher.^{2,16} Der Grund dafür ist bisher unbekannt. Bis zu 81% der Behandelten entwickeln im ersten Jahr unerwünschte Wirkungen.¹² Das Ziel der Behandlung muss daher sein, die niedrigste noch wirksame Steroid-Dosis zu finden.

Tabelle 2: Dosisreduktion bei Polymyalgia rheumatica nach ACR/EULAR¹⁰

- Anfangsdosis 12,5 bis 25 mg Prednisolon pro Tag.
- Dosis innert 4–8 Wochen auf 10 mg pro Tag reduzieren.
- Danach alle 4 Wochen um ein weiteres mg pro Tag reduzieren.
- Falls keine 1-mg-Tabletten verfügbar sind, können Schritte von 1,25 mg (z.B. in einem Schema mit abwechselnd 10 und 7,5 mg pro Tag) gewählt werden.
- Falls sich die Symptome wieder verschlechtern und die Entzündungsmarker ansteigen, muss die Steroid-Dosis wieder auf die letzte wirksame Stufe erhöht und anschliessend langsam wieder reduziert werden. In den ACR/EULAR-Guidelines wird empfohlen, die höhere Dosis über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen wieder auf die niedrigste zuletzt verwendete Dosis abzubauen.

Zudem haben viele Patientinnen und Patienten mit Polymyalgia rheumatica altersbedingte Komorbiditäten, die es zu beachten gilt.

Bekannte Probleme bei längerfristiger Gabe besonders *höherer* Prednisolon-Dosen sind das iatrogene Cushing-Syndrom mit Vollmondgesicht, Gewichtszunahme und Stammfettsucht, Osteoporose, Ödeme, Blutdruckanstieg, Muskelschwäche und -atrophie, abnorme Glukosetoleranz bis zum Diabetes, Hautveränderungen (Striae, Ekchymosen, Hirsutismus), psychische Störungen (Depression, selten eigentliche Psychosen) und Störungen der Sexualfunktion. Schon relativ *niedrige* Steroid-Dosen bewirken eine Abnahme der Knochendichte. Weitere mögliche Probleme sind: Katarakt, Glaukom, aseptische Knochennekrose, Verzögerung der Wundheilung, gestörte Immunabwehr mit erhöhter Infektanfälligkeit, Pseudotumor cerebri, Pankreatitis oder Blutbildveränderungen. Beim Absetzen der Steroide können sich wegen der Suppression der Nebennierenrinde die Symptome einer iatrogenen Addison-Krankheit ausbilden.

Bei einer Polymyalgia rheumatica sowie bei Riesenzellarteriitis ist das *Frakturrisiko* deutlich erhöht. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde im Vergleich zu den Kontrollgruppen bei Personen mit einer Polymyalgie ein um 63% und bei solchen mit einer Riesenzellarteriitis ein um 67% höheres Frakturrisiko gefunden.¹⁷ Es ist deshalb wichtig, einen adäquaten Vitamin-D-Status und eine genügende Kalziumzufuhr sicherzustellen. Um Personen mit einem erhöhten Frakturrisiko rechtzeitig zu identifizieren, soll initial eine Knochendichtemessung erfolgen. Auch eine eigentliche Osteoporose-Prophylaxe (z.B. mit einem Bisphosphonat) ist in Betracht zu ziehen.^{18,19}

Steroidsparende Komedikation

Bisher gibt es für die Polymyalgia rheumatica keine Alternative zur Glukokortikoid-Therapie, die durch klare Evidenz

belegt wäre. Bei Personen, die eine langdauernde Behandlung benötigen, kann die Kombination mit einem anderen Wirkstoff erwogen werden, um die Steroid-Dosis zu senken. Eine Vorhersage, bei wem dies von Vorteil sein wird, ist aber aufgrund der bisher vorhandenen Daten nicht möglich.

Methotrexat wurde in verschiedenen Studien als steroidsparende Komedikation bei Polymyalgia rheumatica untersucht, mit widersprüchlichen Resultaten.²⁰⁻²² Gemäss den Empfehlungen von ACR und EULAR kann die Verabreichung von *Methotrexat* bei Personen erwogen werden, bei denen ein hohes Rezidivrisiko, ein hohes Risiko für eine langdauernde Steroid-Therapie oder individuell ein hohes Risiko für Steroid-Nebenwirkungen besteht.^{1,10} Dabei ist ein fachärztliches Konsilium obligat.

Tocilizumab (Actemra[®]) ist ein Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist, der zur Basistherapie verschiedener rheumatischer Erkrankungen und in Kombination mit einer ausschleichenden Glukokortikoidtherapie für die Therapie der Riesenzellarteriitis zugelassen ist. Über eine Anwendung bei Polymyalgie wurde in retrospektiven Studien und Fallserien berichtet;²³ adäquate kontrollierte Studien fehlen jedoch bisher. Das Medikament kann deshalb nicht generell zur Anwendung bei Polymyalgie empfohlen werden (ausserhalb von Studien).

In zwei kleinen Fallserien wurde über *Leflunomid* (Arava[®] u.a.) als wirksame und gut verträgliche steroidsparende Komedikation berichtet.^{24,25} Die Verabreichung von *Leflunomid* ist bei Polymyalgia rheumatica aber ebenfalls eine «Off-label»-Anwendung.

Für den Einsatz von TNF-alpha-Hemmern bei Polymyalgia rheumatica wurde bisher kein Nutzen nachgewiesen, weshalb von ihrer Verwendung abgeraten wird.

Auch andere Wirkstoffe wie Azathioprin (Imurek[®] u.a.), Mycophenolat-Mofetil (Cellcept[®] u.a.), Cyclophosphamid (Endoxan[®]), Ciclosporin (Sandimmun[®] u.a.) oder Dapson werden aufgrund fehlender oder ungünstiger Studienresultate nicht empfohlen.

Schlussfolgerungen

Eine Polymyalgia rheumatica kann schwierig zu diagnostizieren sein.

Glukokortikoide sind nach wie vor die Therapie der Wahl; sie sind meistens gut wirksam, haben aber zahlreiche unerwünschte Wirkungen, die eine engmaschige Kontrolle erfordern. Eine sorgfältige Überwachung ist auch notwendig, um eine Riesenzellarteriitis rechtzeitig zu erkennen.

*Bisher ist keine optimale steroidsparende Kombinationstherapie verfügbar. Die Wirksamkeit von *Methotrexat* bei Polymyalgia rheumatica ist unter Fachleuten umstritten; ein Einsatz wird vor allem bei Personen mit Rezidiven, bei langdauernder Steroid-Therapie oder bei Steroid-Nebenwirkungen empfohlen. Für *Tocilizumab* und *Leflunomid* gibt es erste Berichte über eine mögliche Verwendung als steroidsparende Komedikation, die aber noch in randomisierten Studien bestätigt werden müssen.*

Literatur

- 1 González-Gay MA et al. Lancet 2017; 390: 1700-12
- 2 Liew DF et al. Aust Prescr 2018; 41: 14-9
- 3 Camellino D, Dejaco C. Reumatismo 2018; 70: 59-66

- 4 Schaufelberger C et al. Br J Rheumatol 1995; 34: 261-4
- 5 Salvarani C et al. Arthritis Rheum 1991; 34: 351-6
- 6 Hunder GG. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1071-83
- 7 Nielsen BD, Dasgupta B. Reumatismo 2018; 70: 1-9
- 8 Dasgupta B et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 943-54
- 9 Buttgerit F et al. JAMA 2016; 315: 2442-58
- 10 Dejaco C et al. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1799-807
- 11 Dejaco C et al. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1808-17
- 12 Hutchings A et al. Arthritis Rheum 2007; 57: 803-9
- 13 Matteson EL et al. J Rheumatol 2012; 39: 795-803
- 14 Cutolo M et al. RMD Open 2017; 3: e000426
- 15 Kremers HM et al. J Rheumatol 2005; 32: 65-73
- 16 Hoes JN et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1833-8
- 17 Paskins Z et al. BMC Med 2018; 16: 4
- 18 Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. <https://www.rheumanet.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen>
- 19 Grossman JM et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 1515-26
- 20 van der Veen MJ et al. Ann Rheum Dis 1996; 55: 218-23
- 21 Caporali R et al. Ann Intern Med 2004; 141: 493-500
- 22 Ferraccioli G et al. J Rheumatol 1996; 23: 624-8
- 23 González-Gay MA et al. Expert Opin Pharmacother 2018; 11: 1235-44
- 24 Adizie T et al. Int J Clin Pract 2012; 66: 906-9
- 25 Diamantopoulos AP et al. Biomed Res Int 2013; 120638

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 40 (2018): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2018 Infomed Wil. All rights reserved.