

# Hoogste tijd voor scree

Mensen met reumatoïde artritis hebben een verhoogde kans hart- en vaatziekten te krijgen. Hoog tijd dat deze aandoening wordt erkend als onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, waarbij screening op cardiovasculair risico noodzakelijk is.

Tekst | Mike Nurmohamed

**D**e sterftkans van een patiënt met reumatoïde artritis is ongeveer tweemaal zo hoog als die van een gemiddelde Nederlander [1]. Deze oversterfte is te wijten aan hart- en vaatziekten. Ook het risico op niet-fatale hart- en vaatziekten is bij deze patiënten hoger dan bij de algemene bevolking. Daarvoor zijn verschillende oorzaken:

- een verhoogde prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren, zoals dyslipidemie en hypertensie;
- onderbehandeling van (cardiovasculaire) comorbiditeit;
- het onderliggende chronische ontstekingsproces bij reumatoïde artritis dat deze patiënten wellicht 'vatbaarder' maakt voor (versnelde) atherosclerose.

De omvang van de cardiovasculaire comorbiditeit bij reumatoïde artritis is onlangs in een Nederlandse studie vergeleken met die bij diabetes mellitus type 2 [2]. De prevalenties van coronair, cerebraal en perifere arterieel vaatlijden werden vastgesteld bij 353 mensen met reumatoïde artritis (Carré-studie) en vergeleken met die van deelnemers aan de Hoorn-studie, een bevolkingsonderzoek naar hart- en vaatziekten.

De prevalenties voor hart- en vaatziekten waren 13% bij reumatoïde-artritispatiënten, 5% bij niet-diabeten en 12% bij diabeten. Voor geslacht en leeftijd gecorrigeerde risico's voor hart- en vaatziekten waren 3,1 voor reumatoïde artritis en 2,3 voor diabetes ten opzichte van niet-diabetes, wat aangeeft dat het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis minimaal vergelijkbaar is met dat bij diabetes.

Tijdens de follow-up kregen 9% van de mensen met reumatoïde artritis en 4% van de (gezonde) deelnemers van de Hoorn-studie nieuwe hart- en vaatziekten. Deze percentages komen neer op 3,1 hart- en vaatziekten per 100 patiëntjaren bij reumatoïde artritis en 1,5 hart- en vaatziekten per 100 persoonsjaren bij de algemene bevolking [3].

Correctie voor de cardiovasculaire risicofactoren had maar een beperkte invloed op het risico. Dit betekent dat reumatoïde artritis zélf een belangrijke, onafhankelijke, cardiovasculaire risicofactor is.

## Incidentie

Een verhoogd gehalte totaalcholesterol, een verhoogd gehalte LDL-cholesterol en een verlaagd gehalte HDL-cholesterol gaan gepaard met een verhoogde incidentie van

## De reumatoloog heeft een belangrijke rol heeft bij de vaststelling van het cardiovasculaire risicoprofiel

hart- en vaatziekten bij de algemene bevolking. Bij reumatoïde artritis is de literatuur tegenstrijdig. Zo worden zowel hogere, lagere als vergelijkbare waarden – ten opzichte van controlepersonen – gerapporteerd voor de gehalten totaalcholesterol, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol.

Deze ogenschijnlijke discrepantie heeft als

oorzaak dat de onderzochte populaties met reumatoïde artritis een verschillende mate van ziekteactiviteit hadden en zo blijkt er een omgekeerde relatie te zijn tussen ziekteactiviteit en lipideconcentraties [4]. Vroeg actieve reumatoïde artritis is geassocieerd met een ongunstig lipideprofiel: een verlaagd totaalcholesterolgehalte maar een nog meer verlaagd HDL-cholesterolgehalte met daardoor een hogere – ongunstigere – atherogene index (verhouding tussen de gehalten totaalcholesterol en HDL-cholesterol).

Een antireumatische behandeling met *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's) en/of biologicals zoals TNF-blokkers, leidt tot hogere gehaltewaarden van totaalcholesterol en HDL-cholesterol en soms tot normalisering van de atherogene index. Behandeling met een lage dosis corticosteroiden heeft wellicht gunstige gevolgen voor het lipideprofiel bij reumatoïde artritis [5].

Roken is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, maar in een recente studie bij 603 patiënten met reumatoïde artritis en 603 controlepersonen bleek dat het effect bij reumatoïde artritis aanzienlijk minder is dan bij de controlepersonen; de *hazard ratio* voor hart- en vaatziekten was 1,3 voor roken en 2,2 voor niet-roken bij mensen met reumatoïde artritis respectievelijk controlepersonen [6]. Cardiovasculair gezien is de schade door roken bij mensen met reumatoïde artritis kleiner dan bij de algemene bevolking.

## Onderbehandeling

In het algemeen wordt comorbiditeit bij chronische ziekten onderbehandeld [7] en dit is ook het geval bij reumatoïde artritis. Uit een recente studie bij vierhonderd patiënten met reumatoïde artritis bleek 71% van de patiënten hypertensie te hebben, van wie echter slechts 61% een antihypertensieve behandeling kreeg [8].

Atherosclerose is een chronisch ontstekingsproces van de arterie, met op cellulair niveau opvallende overeenkomsten met

# Screening hart en vaten



Het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis is minimaal vergelijkbaar met dat bij diabetes.

reumatoïde artritis [9, 10]. Het chronische ontstekingsproces bij reumatoïde artritis maakt de patiënten als het ware ‘vatbaarder’ voor (versnelde) atherosclerose, wat deels het verhoogde cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis verklaart.

Effectieve anti-inflammatoire therapie

**Cardiovasculair gezien is de schade door roken bij mensen met reumatoïde artritis kleiner dan in het algemeen**

verlaagt het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis. En methotrexaat, de belangrijkste DMARD bij de behandeling van reumatoïde artritis, vermindert zowel de cardiovasculaire mortaliteit als de cardiovasculaire morbiditeit [11, 12]. Vanuit pathofysiologisch oogpunt zou men verwachten dat ook TNF-blokkers, de krachtigste antireu-

matica die thans beschikbaar zijn, het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis verminderen. Helaas hebben de placebo-gecontroleerde studies met TNF-blokkers geen cardiovasculaire eindpunten meegenomen en is daarvoor dus geen direct bewijs voorhanden. Wel suggereert een aantal databasestudies een vermindering van het aantal hart- en vaatziekten bij het gebruik van TNF-blokkers [13, 14].

## Screening

Aangezien reumatoïde artritis een belangrijke, onafhankelijke, cardiovasculaire risicofactor is, met een vergelijkbare ernst als die van diabetes mellitus type 2, is cardiovasculair risicomangement ook bij deze aandoening onontbeerlijk. Cardiovasculair risicomangement vindt plaats op basis van het absolute tienjaarsrisico op (fatale) hart- en vaatziekten, dat is afgeleid van een cardiovasculaire risicofunctie waarin verschil-

lende cardiovasculaire risicofactoren zijn verwerkt [15]. De in Nederland toegepaste risicofunctie is *Systematic coronary risk evaluation*.

De nieuwe inzichten betekenen dat de reumatoloog een belangrijke rol heeft bij de vaststelling van het cardiovasculaire risicoprofiel van een patiënt met reumatoïde artritis. Uiteraard moet dit profiel nauwkeurig worden afgestemd met de huisarts, waarbij tevens kan worden afgesproken wie van hen de eventuele behandeling met lipideverlagende farmaca en/of antihypertensiva zal doen.

Dr. M.T. Nurmohamed werkt als reumatoloog-epidemioloog in het Jan van Breemen Instituut en op de afdeling Interne Geneeskunde van het VU medisch centrum in Amsterdam.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## Statine remt ook reuma-ontsteking

De European League against Rheumatism heeft onlangs aanbevelingen gedaan voor cardiovasculair risicomangement van mensen met reumatoïde artritis [16]. Zo wordt onder meer cardiovasculaire screening van en leefstijladviezen voor alle mensen met reumatoïde artritis geadviseerd. Bestaande risicofuncties zoals *Systematic coronary risk evaluation* moeten met een vermenigvuldigingsfactor van 1,5 worden aangepast voor de berekening van het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis.

Behandeling met statines en/of antihypertensiva wordt aanbevolen bij een (aangepast) tienjaars cardiovasculair sterfterisico van 10% of meer. Daarnaast is effectieve onderdrukking van het ontstekingsproces met antireumatica (DMARD's en/of biologicals) noodzakelijk om het cardiovasculaire risico verder te verlagen. Interventietrials met statines en/of antihypertensiva en cardiovasculaire eindpunten bij reumatoïde artritis zijn tot nu toe niet gepubliceerd.

Het is echter onwaarschijnlijk dat het effect van statines en/of antihypertensiva bij deze patiënten minder zal zijn dan bij de algemene bevolking. Het effect zou juist sterker kunnen zijn omdat statines en ACE-remmers ook ontstekingsremmende eigenschappen hebben. Zo liet een studie met atorvastatine bij reumatoïde artritis een duidelijke afname van de ziekteactiviteit zien met daarnaast een duidelijke afname van het LDL-cholesterol, die minimaal hetzelfde was als geobserveerd in een populatie zonder reumatoïde artritis [17].

Gezien het feit dat daling van het LDL-cholesterolgehalte de beste voorspeller is voor reductie van het cardiovasculaire risico, maakt dit een vergelijkbare risicoreductie bij reumatoïde artritis aannemelijk.

## LITERATUURREFERENTIES

- 1 van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
- 2 van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
- 3 Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
- 4 White D, Fayez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 2006;119:U2125.
- 5 Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842-45.
- 6 Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64-9.
- 7 Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998;338:1516-20.
- 8 Panoulas VF, Douglas KMJ, Millionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1477-82.
- 9 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 10 Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004;109:2744-8.
- 11 Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
- 12 van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.
- 13 Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:670-5.
- 14 Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
- 15 Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement 2006. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; Utrecht, 2006.
- 16 Peters MJ, Symmons DPM, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
- 17 McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TAreumatoïde artritis): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.