

Stellingname Commissie Kwaliteit NVR

inz.

CV-risicomanagement door reumatoloog

22 september 2009

LS,

De Commissie Kwaliteit heeft kennis genomen van het Amsterdamse “position paper” inz cardiovasculair (CV) risicomanagement bij reumatoïde artritis (auteurs: M Nurmohamed et al). In de vergadering van september is de commissie gekomen tot een beoordeling.

Tot de extra-articulaire kenmerken van reumatoïde artritis behoren o.a. het bestaan van een hoog-risico op CV-ziekte, tegenwoordig onderkend als oorzaak van significante morbiditeit en mortaliteit bij RA (o.a. Meune et al Rheumatology 2009). Aangezien RA per se een significante (60%) stijging in CV-dood geeft, prijst de commissie het werk van Nurmohamed et al die hier in de Nederlandse situatie aandacht voor vraagt, en suggesties tot behandeling geeft. Wel is er aldus de commissie onvoldoende duidelijkheid i.c. zekerheid welke de aanpak moet zijn om de verhoogde mortaliteit van de RA-patiënt om te buigen tot een genormaliseerde mortaliteit. Hierbij heeft de commissie voor ogen dat ook bij andere CV-ziekten zoals het abdominale aneurysma aortae (AAA), agressieve hypertensie-/hyperlipidemie-behandelingen slechts weinig effect bleken te hebben op harde eindpunten zoals dood door ruptuur of aneurysmagroei. Uiteindelijk lijkt remming in de productie van metalloproteïnase-2 in de gladde spiercel bij AAA wezenlijker dan klassieke tensieregulatie of cholesterolremming.

Derhalve concludeert de Commissie Kwaliteit:

- 1 CV-lijden bij RA verdient aandacht van de reumatoloog-onderzoeker opdat meer duidelijkheid komt omtrent het pathogenetisch mechanisme
- 2 CV-lijden bij RA verdient aandacht van de (poli)klinisch-werkend reumatoloog
- 3 CV-lijden bij RA verdient aandacht van de visiterend reumatoloog, waarbij het in eerste instantie moet gaan om het al dan niet ontbreken van aandacht voor deze risicofactor:
 - A) vermelding in dossier van tensie en/of cholesterol dan wel
 - B) behandeling van hypertensie en/of hypercholesterolemie dan wel
 - C) verwijzing naar vasculair internist dan wel
 - D) vragen om attentie voor CV-risicofactoren in eerstelijns.

Deze stellingname heeft een geldigheidsduur van 1 jaar, zal dan worden geëvalueerd door Cie Kwaliteit. Deze stellingname zal als advies gaan naar het NVR-bestuur. Bij accordering kan deze gecommuniceerd worden naar leden van de vereniging.

Dr Tim L Jansen, reumatoloog
Voorzitter Cie Kwaliteit

Amsterdamse Richtlijn: Cardiovasculair Risicomanagement bij Reumatoïde Artritis

30 Mei 2007

M. Nurmohamed, Y. Smulders, A. Voskuyl, W. Lems, B. Dijkmans

Afdelingen Reumatologie en Inwendige Geneeskunde, VU medisch centrum

Afdeling Reumatologie, Jan van Breemen Instituut

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Achtergrond & Doel	4
Cardiovasculair risicomangement bij reumatoïde artritis	6
Risicoschatting	8
Behandeling	9
Implementatie	12
Cardiovasculaire veiligheid van NSAID's & coxibs	13
Verdere overwegingen	14
Referenties	15
Tabellen:	
1. Sterfterisico van patiënten zonder HVZ en zonder DM2	16
2. "Baseline characteristics of the participants of the CARRÉ investigation	17
3. Geschatte incidentie (per 1000) acuut hartinfarct	18
4. Incidentie (per 1.000 per jaar en absoluut) van acuut hartinfarct	18
5. Prevalentie van beroerte (per 1.000) en incidentie van beroerte en van TIA (per 1.000 per jaar) in 2003	19
6. Percentage van de Carré patiënten met een 10 jaars sterfte risico van 5% of meer	20

Samenvatting

- De Amsterdamse Richtlijn "Cardiovasculair Risicomanagement bij Reumatoïde Artritis streeft naar een integrale aanpak van alle beïnvloedbare risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ) veroorzaakt door atherotrombotische processen bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) . Deze richtlijn kan gezien worden als een aanvulling op de algemene richtlijn "Cardiovasculair Risicomanagement" van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO die recent is uitgebracht.
- Bij alle RA-patiënten zal het cardiovasculair risicoprofiel worden bepaald.
- Aan alle RA- patiënten worden leefstijladviezen gegeven.
- Het cardiovasculair risico bij RA is tweemaal verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking en derhalve is voor de grens voor medicamenteuze behandeling gesteld op een 10 jaars cardiovasculair sterfterisico van 5% of meer, in plaats van 10% of meer zoals die voor de algemene bevolking geldt.
- Bij alle patiënten met een 10-jaars absoluut risico lager dan 5%, wordt jaarlijks de bloeddruk gemeten en de totaal cholesterol/HDL cholesterol (TC/HDL) ratio bepaald.
- Ongeacht het risico komen alle patiënten met een systolische bloeddruk > 160 mmHg en/of TC/HDL-C ratio van 6 of meer in aanmerking voor medicamenteuze behandeling.
- De medicamenteuze behandeling bestaat uit antihypertensiva en/of lipidenverlagende farmaca en zal gestart worden door de reumatoloog.
- Coxibs zijn gecontraïndiceerd bij doorgemaakte HVZ en bij risicofactoren voor HVZ is terughoudendheid aangewezen. Hetzelfde lijkt ook te gelden voor de meeste NSAID's.
- Het behandel- en het controleschema worden individueel opgesteld, afhankelijk van het risicoprofiel, de morbiditeit en de comorbiditeit en de persoonlijke voorkeuren van de patiënt.

Achtergrond & Doel

De mortaliteit is bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) is verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking met een 2-3 maal toegenomen kans op vroegtijdige (cardiovasculaire) sterfte.¹ Er zijn verschillende determinanten hiervoor, zoals een lange ziekteduur, een hoge ziekteactiviteit, de aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties, afgenomen functionaliteit en hoge reumafactortiters.

Ook niet-fatale hart- en vaatziekten (HVZ), zoals myocardinfarct, CVA, hartfalen, ischemische hartziekte en perifere vaatlijden komen vaker voor. Hartinfarcten worden, ten opzichte van de algemene bevolking, tweemaal vaker gerapporteerd en veelal is het beloop ernstiger met een hogere recidiefkans en een hogere mortaliteit ten opzichte van niet-RA-patiënten.²

Het verhoogde cardiovasculaire risico bij RA noopt natuurlijk tot grootschalig interventie onderzoek om te onderzoeken of en in welke mate risicoreducerende (medicamenteuze) strategieën, die bij andere populaties effectief zijn gebleken, dit ook zijn bij patiënten met RA. Om diverse redenen zijn dit soort studies echter tot nu toe niet mogelijk gebleken. Derhalve is gekozen voor een pragmatische aanpak, die hieronder verder is uitgewerkt, waarbij een strategie voor cardiovasculair risicomanagement bij RA-patiënten wordt voorgesteld. Daarnaast wordt kort ingegaan op de cardiovasculaire risico's van NSAIDs en coxibs omdat deze middelen frequent aan RA-patiënten worden voorgeschreven.

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Het is gebleken dat de risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals dislipidemie, hypertensie, roken, overgewicht en diabetes het verhoogde cardiovasculaire risico bij RA slechts ten dele kunnen verklaren.³ Het wordt steeds duidelijker dat de ontstekingscomponent een belangrijke rol speelt. Dit verband wordt mogelijk verklaard vanuit het gegeven dat atherosclerose ook een ontstekingscomponent heeft en dus veel van de inflammatoire processen die bij RA plaatsvinden het optreden van atherosclerose kunnen versnellen.⁴

Effectieve onderdrukking van de (gewrichts)ontsteking met antireumatica zoals methotrexaat, sulfasalazine en TNF α -blokkers, zou op den duur kunnen leiden tot minder cardiovasculaire incidenten, iets waar geleidelijk aan steeds meer bewijs voor komt.³

Gegevens over eventuele onderbehandeling van cardiovasculaire comorbiditeit, ter verklaring van het verhoogde cardiovasculaire risico zijn nauwelijks beschikbaar. Wel is het bekend dat de

comorbiditeit bij patiënten met RA niet verschilt ten opzichte van andere chronische patiënten,⁵ en dat comorbiditeit bij patiënten met een chronische ziekte vaak onderbehandeld wordt.^{6,7}

Grootte van het risico ten opzichte van diabetes mellitus type 2

Een van de belangrijkste risicofactoren voor HVZ is diabetes mellitus type 2 (DM2). Uit eigen Amsterdams onderzoek (de Carré-studie) is inmiddels is gebleken dat de prevalentie van HVZ bij RA-patiënten, met een leeftijd tussen de 50 en 75 jaar, minimaal even hoog is als bij patiënten met DM2 uit de Hoornstudie (respectievelijk 14,0% (tabel 2) vs 13,2%).

Daarnaast komt uit het Carré-onderzoek naar voren dat de incidentie van HVZ minimaal tweemaal hoger is dan in de algemene populatie en kwam uit de “rampan-analyse 2” een incidentie van 2,6%/jaar naar voren (vs 1,2%/jaar in de algemene populatie in de Hoornstudie). Gegevens uit de algemene populatie (tabel 3 t/m 6) laten ook een beduidend lager cardiovasculair risico zien dan in de Carré-studie.

Noodzaak tot cardiovasculair risicomanagement

Er is toenemend bewijs dat het cardiovasculair risico bij RA in dezelfde orde van grootte is zijn als die bij DM2 en dat RA feitelijk beschouwd moet worden als additionele risicofactor voor HVZ. Deze constatering noopt tot cardiovasculair risicomanagement bij deze groep patiënten. Idealiter zou uitgezocht moeten worden of modificatie van conventionele risicofactoren bij inflammatoire ziekte (zoals RA) in dezelfde mate leidt tot vermindering van HVZ als bij patiënten zónder inflammatoire ziekte. Echter, dit soort grootschalige studies zijn in de praktijk niet haalbaar en daarnaast zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat de effecten van bijvoorbeeld statines of antihypertensiva bij RA anders zouden zijn dan in de algemene populatie.

Cardiovasculair risicomanagement bij RA (als bron is gebruikt Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement 2006, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO)

Cardiovasculair risicomanagement betreft de diagnostiek, behandeling en follow-up van risicofactoren voor HVZ, inclusief leefstijladviezen en begeleiding, bij patiënten met een verhoogd risico van eerste of nieuwe manifestaties van HVZ. Met HVZ worden door atherotrombotische processen veroorzaakte HVZ met klinische manifestaties bedoeld, zoals myocardinfarct, angina pectoris, herseninfarct, transient ischaemic attack (TIA), aneurysma aortae en perifeer arterieel vaatlijden.

De aanbevolen diagnostiek bestaat uit het vaststellen van het risicoprofiel en de schatting van het risico van HVZ met behulp van een risicofunctie. Deze begrippen zijn als volgt gedefinieerd:

- Een **risicoprofiel** is een overzicht van voor HVZ relevante risicofactoren. Bij RA komt hier nog de ziekteactiviteit uitgedrukt in de DAS28 bij.
- Een **risicofunctie** is een wiskundige vergelijking, gebaseerd op longitudinaal bevolkingsonderzoek, waarmee op basis van een risicoprofiel de kans op een bepaalde uitkomst - zoals de sterfte en morbiditeit ten gevolge van HVZ binnen tien jaar - kan worden voorspeld
- Een **risicoschatting** is een berekening van de hoogte van het absolute risico van HVZ met behulp van een risicofunctie binnen een bepaalde periode voor één patiënt aan de hand van de diverse risicofactoren. In deze richtlijn worden hiervoor gebruikt: leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en totaal cholesterol/HDL cholesterol (TC/HDL) ratio.
- De body mass index (of Quetelet-index) is het lichaamsgewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte in meters (kg/m²). In deze richtlijn wordt hiervoor de afkorting BMI gebruikt.

- Waar de termen SBD, DBD, en LDL staan, worden respectievelijk bedoeld: systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en LDL-cholesterol.

Uitgangspunten

- Aan alle RA-patiënten worden adviezen gegeven met betrekking tot de voeding, alcoholgebruik en lichamelijke activiteit. Bij rokende patiënten is stoppen met roken een belangrijke maatregel.
- De indicatie voor medicamenteuze behandeling van “traditionele” risicofactoren wordt individueel en in gezamenlijk overleg met de patiënt bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met de hoogte van het risico van HVZ, de leeftijd en levensverwachting, familieanamnese, leefstijl en motivatie voor gedragsverandering, comorbiditeit, comediatie en de te verwachten baat van de behandeling.
- De reumatoloog start de medicamenteuze behandeling totdat zijn/haar expertise op dit gebied “tekort schiet” waarna een internist met vasculaire interesse geraadpleegd wordt.
- Gezien het feit dat inflammatie een belangrijke rol speelt bij het verhoogde cardiovasculair risico bij RA is dit een extra reden om met behulp van antireumatica naar een zo laag mogelijke ziekteactiviteit te streven.

Opstellen van het risicoprofiel

Het risicoprofiel is een overzicht van de volgende factoren:

- leeftijd;
- geslacht;
- roken;
- systolische bloeddruk;
- lipidspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden);

- glucosegehalte;
- kalium, creatinine
- familieanamnese (vader, moeder, broer of zus met HVZ voor het zestigste levensjaar)
- voeding (gebruik van verzadigd vet, vis, groente en fruit, zout); - alcoholgebruik;
- lichamelijke activiteit;
- body mass index en middel- en heupomtrek
- DAS28 score
- Reumafactor en anti-CCP
- X-handen en voeten

Risicoschatting

Voor de risicoschatting bij patiënten zonder HVZ en zonder DM2 worden de gegevens uit het risicoprofiel gebruikt om de hoogte van het 10-jaars (absoluut) risico van sterfte door HVZ van de patiënt te schatten. Hiervoor zijn diverse risicofuncties beschikbaar en in de recent verschenen “Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement” wordt hiervoor de SCORE-risicofunctie en de daarop gebaseerde tabellen gebruikt. Dit is een recent ontwikkelde functie, gebaseerd op longitudinaal onderzoek onder ruim 200.000 personen zonder coronaire hartziekten in twaalf Europese cohortonderzoeken. In de SCORE-risicofunctie wordt de hoogte van het risico van sterfte door HVZ in tien jaar geschat. In diverse landen in Europa, waaronder Nederland, is de risicofunctie aangepast met behulp van specifieke nationale cijfers en zijn de volgende factoren uit het risicoprofiel verwerkt: leeftijd, geslacht, roken, SBD en TC/HDL-ratio (tabel 1). Voor de schatting van het risico kan worden uitgegaan van de actuele bloeddruk- en cholesterolwaarden, ook als de patiënt al medicamenteus behandeld wordt. De cijfers in de risicotabel betreffen het risico van sterfte ten gevolge van HVZ en gelden specifiek voor Nederland.

De SCORE-risicofunctie is overigens niet ontworpen voor gebruik bij patiënten met RA, maar gezien het feit dat het CV risico bij RA gemiddeld tweemaal verhoogd is t.o.v. de algemene bevolking kan beargumenteerd worden om de percentages uit tabel 1 te verdubbelen als benadering van het cardiovasculaire risico bij RA. Praktisch gezien betekent, gebruik makend van SCORE-risicofunctie, dit dat de grens voor medicamenteuze behandeling bij RA patiënten bij 5% ligt, en niet 10%, zoals geldt voor de algemene bevolking.

Overigens moeten de (preventieve) behandelgrenzen niet “rigide” worden aangehouden.

Immers elk risicoscoringsysteem, zo ook de SCORE-functie, heeft een inherente imprecisie wat de vrijheid geeft om bij additionele factoren, die niet in de SCORE-functie zijn opgenomen de behandelgrens te verlagen.¹² Hierbij kan gedacht worden aan algemene factoren, zoals nieraandoeningen, linker ventrikel hypertrofie, familieanamnese, overgewicht), alsmede RA-specifieke factoren zoals ziekteduur ziekte, ziekteactiviteit, gebruik van NSAID's en/of coxibs.

Behandeling

Niet medicamenteuze (preventieve) behandeling

Aan alle patiënten met HVZ, DM2 of een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $\geq 5\%$ worden de volgende leefstijladviezen gegeven:

- Niet roken.
- Voldoende bewegen, bij voorkeur ten minste vijf dagen per week 30 minuten per dag fietsen, stevig wandelen, tuinieren enzovoort
- Gezond en matig eten, waarbij de volgende punten van belang zijn
 - o gebruik minder dan 10 energieprocenten verzadigd vet en minder dan 1 energieprocent transvet;
 - o eet minimaal eenmaal en bij voorkeur tweemaal per week (vette) vis;

- o gebruik per dag minimaal 200 gram groente en 2 stuks fruit;
- o beperk het gebruik van zout tot maximaal 6 gram per dag.
- Beperk het gebruik van alcohol. Voor vrouwen geldt een maximum van twee glazen per dag, voor mannen een maximum van drie glazen per dag
- Zorg voor een optimaal gewicht, dat wil zeggen een BMI < 25 kg/m² of middelomtrek van < 80 cm voor vrouwen en < 94 cm voor mannen.

Medicamenteuze (preventieve) behandeling

Patiëntencategorieën

1) RA patiënten met HVZ

De behandeling van deze categorie patiënten ligt buiten het werkterrein van de reumatoloog en er wordt verwezen naar vigerende richtlijnen zoals “Multidisciplinaire richtlijn CV- risicomangement”. Overigens krijgen al deze patiënten secundaire preventie bestaande uit statine, aspirine en, in meeste gevallen, ACE-remming.

2) RA patiënten zonder HVZ

- Bij RA patiënten met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $\geq 5\%$ wordt behandeling met antihypertensiva en/of statine geadviseerd, tenzij de SBD < 140 mmHg respectievelijk het LDL < 2,5 mmol/l bedragen. Indien de SBD > 140 mmHg en het LDL > 2,5 mmol/l zijn, worden zowel antihypertensiva als cholesterolverlagers voorgeschreven.
- Bij patiënten met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ < 5% (op grond van de risicotabel), wordt medicamenteuze behandeling overwogen bij:
 - belaste familieanamnese (eerstegraads familieleden met HVZ voor het zestigste levensjaar);
 - obesitas (BMI > 30 kg/m² of middelomtrek > 88 cm voor vrouwen en > 102 cm voor mannen);

- aanwijzingen voor eindorgaanschade, zoals (micro-)albuminurie, nierfunctiestoornissen, of linkerventrikelhypertrofie;

- Patiënten met een SBD > 160 mmHg komen in aanmerking voor behandeling met antihypertensiva ongeacht de hoogte van het risico van HVZ
- Patiënten met een TC/HDL-C ratio van 6 of meer worden behandeld met statines

Het risico van HVZ neemt toe met de leeftijd. Sommige jonge patiënten hebben op grond de risicotabel een 10-jaarsrisico van HVZ < 5%, maar komen bij een verder onveranderd risicoprofiel op latere leeftijd alsnog in aanmerking voor behandeling. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar waaruit blijkt dat de prognose belangrijk verbetert door langdurige behandeling in de fase waarin het 10-jaars sterfterisico nog kleiner dan 5% is. Toch kan in bijzondere gevallen, zoals RA, worden besloten, in overleg met de patiënt, al op jongere leeftijd te starten met medicamenteuze behandeling (naast het leefstijladvies), bijvoorbeeld bij een sterk belaste familie-anamnese of clustering van risicofactoren.

Antihypertensiva

Bloeddrukverlaging kan het beste geleidelijk gebeuren (in enkele maanden), met name bij ouderen en patiënten met een geïsoleerde verhoogde SBD. Tijdens de instelling van de antihypertensieve therapie wordt de bloeddruk iedere 2 tot 4 weken gecontroleerd. Gestreefd wordt naar een SBD < 140 mmHg. Voor start van de behandeling worden de serumkalium- en serumcreatinineconcentratie gecontroleerd.

Jong (<55 jaar) en blank, nierschade (insufficiëntie of (micro-)albuminurie), hartfalen: begin met ACE-remmer (bijvoorbeeld lisinopril 10 mg, ophogen tot 20 mg), bij bijwerkingen switchen naar angiotensine II-antagonist (bijvoorbeeld losartan 50 mg, ophogen tot 100 mg).

2^o stap: toevoegen van hydrochloorthiazide 12,5 mg in combinatiepreparaat. Indien onvoldoende effect: doorverwijzen naar de internist.

Oud (>55 jaar), negroid: begin met calciumblokker (bijvoorbeeld amlodipine 5 mg, ophogen tot 10 mg). Voeg een ACE remmer (of angiotensine II-antagonist) toe bij onvoldoende effect. Bij gebruik van een diureticum, ACE remmer of angiotensine II-antagonist worden de serumkalium- en serumcreatinineconcentratie vervolgd.

Statines

Geadviseerd wordt de behandeling te starten met simvastatine of pravastatine (40 mg). Na enkele weken tot ten hoogste drie maanden wordt het LDL gecontroleerd. De LDL-streefwaarde is < 2,5 mmol/l. Indien de LDL-streefwaarde van 2,5 mmol/l niet haalbaar is, kan bij patiënten met een sterk verhoogd risico initieel of in tweede instantie worden overwogen atorvastatine 40 mg voor te schrijven.

Mocht het LDL, ondanks voldoende therapietrouw en ondanks toediening van de toegestane dosering aan geneesmiddelen, toch nauwelijks (< 1,0 mmol/l) dalen, dan wordt nadere evaluatie door de internist overwogen.

Overigens wordt op grond van epidemiologische gegevens het LDL als streefparameter aangehouden en niet de TC/HDL ratio.

Implementatie

a) Risicoprofiel

Vanaf 1 januari 2008 zal van alle patiënten met RA, door een reumaverpleegkundige, het risicoprofiel worden bepaald. Bij alle patiënten met een 10-jaars absoluut risico lager dan 5%, wordt jaarlijks de bloeddruk gemeten en de TC/HDL-C ratio bepaald.

b) Behandeling

De reumaverpleegkundige zal aan alle patiënten leefstijladviezen geven

Bij patiënten met 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $\geq 5\%$ wordt behandeling met antihypertensiva en/of statine gestart door de reumatoloog. Ongeacht het risico komen alle patiënten SBD > 160 mmHg en/of TC/HDL-C ratio van 6 of meer in aanmerking voor medicamenteuze behandeling.

Daarnaast is het noodzakelijk om bij antihypertensiva, de bloeddruk te vervolgen en wordt bij statinegebruik geadviseerd om ook het cholesterolgehalte te controleren.

c) Bij de jaarlijkse controle zullen incidente HVZ worden vastgelegd. .

Cardiovasculaire veiligheid van NSAID's & coxibs

De laatste jaren is er een voortdurende discussie of coxibs al dan niet leiden tot een verhoogd cardiovasculair risico, met name of er een verhoogd risico is voor het optreden van myocardinfarcten. Er zijn talloze observationele studies verschenen die al dan niet een toegenomen cardiovasculair risico laten zien bij het gebruik van coxibs en/of NSAID's. Aan observationele studies kleven methodologische bezwaren die alleen ondervangen kunnen worden door (grootschalig) prospectief vergelijkend onderzoek dat voor NSAID's niet is uitgevoerd.

Om toch conclusies over het cardiovasculaire risico van NSAID's te kunnen trekken is recentelijk een meta-analyse gedaan met 'meta-regressie'-technieken van alle vergelijkende studies van NSAID's en coxibs, waaruit bleek dat niet-naproxen NSAID's een verhoogd cardiovasculair risico geven die in dezelfde orde als grootte ligt als die van coxibs.^{8,9}

Het huidige advies van de Europese geneesmiddelen registratieautoriteit (EMA) is dat coxibs niet gegeven mogen worden bij patiënten met aangetoonde ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoeningen en tevens niet aan patiënten met perifere arterieel vaatlijden.

Tevens is voorzichtigheid geboden bij risicofactoren voor HVZ, zoals hypertensie,

hyperlipidemie, diabetes en roken.¹⁰ Zeker gezien de huidige literatuurgegevens is het opmerkelijk dat deze restricties niet voor NSAID's gelden.

Anno 2007 zijn er bij RA- patiënten met een normaal, i.e. $\leq 4\%$ volgens de SCORE-tabel, achtergrondrisico voor het ontwikkelen van HVZ geen overwegende bezwaren tegen de toepassing van coxibs. De toegevoegde waarde kan dan toedieningsgemak (ten opzichte van NSAID/protonpompremmer) of betere verdraagzaamheid (ten opzichte van NSAID/misoprostol) zijn. Daarnaast blijken coxibs een ook een uitbreiding van het therapeutisch arsenaal te kunnen betekenen.¹¹ Bij een verhoogd cardiovasculair risico, maar geen doorgemaakte HVZ, is niet alleen terughoudendheid voor coxibs maar ook voor NSAID's aangewezen. Bij een aangetoonde HVZ vervalt in Europa (en dus ook Nederland) de mogelijkheid van een coxib en is men dus aangewezen op een NSAID gecombineerd met gastroprotectie, maar daar ook de meeste NSAID's ook gepaard lijken te gaan met een verhoogd cardiovasculair risico, moet ook met NSAID's grote terughoudendheid worden betracht. Naproxen lijkt, in afwachting van nieuwe data, geen verhoogd cardiovasculair risico te geven en komt in aanmerking als men toch een NSAID wil voorschrijven.

Als men deze middelen dus wil voorschrijven, en dus niet uitkomt met eenvoudige analgetica, moet eerst nagegaan worden of er al dan niet een verhoogd gastro-intestinaal risico is en als dit niet het geval is dan verdient een conventioneel NSAID de voorkeur. Als er wel een verhoogd risico dan is gastroprotectie aangewezen en als een patiënt geen verhoogd cardiovasculair risico heeft dan zijn de mogelijkheden een NSAID in combinatie met een protonpompremmer dan wel misoprostol of een coxib.

Verdere overwegingen

Wat de leeftijdsgrenzen voor medicamenteuze behandeling met antihypertensiva en statines aangaat zijn geen absolute boven- of ondergrenzen aan te geven. Geadviseerd om dit duidelijk

met de patiënt te bespreken. Bij bijvoorbeeld een patiënt van 30 jaar die net binnen de behandelingsgrens valt betekent dit wel 30 jaar “pillen slikken” om het absolute sterfte risico van 10% naar 8% te brengen. Aan de andere kant kunnen bijkomende factoren, zoals bijvoorbeeld een sterk belaste familieanamnese voor HVZ, weer er voor zorgen dat de balans naar (preventieve) behandeling doorslaat.

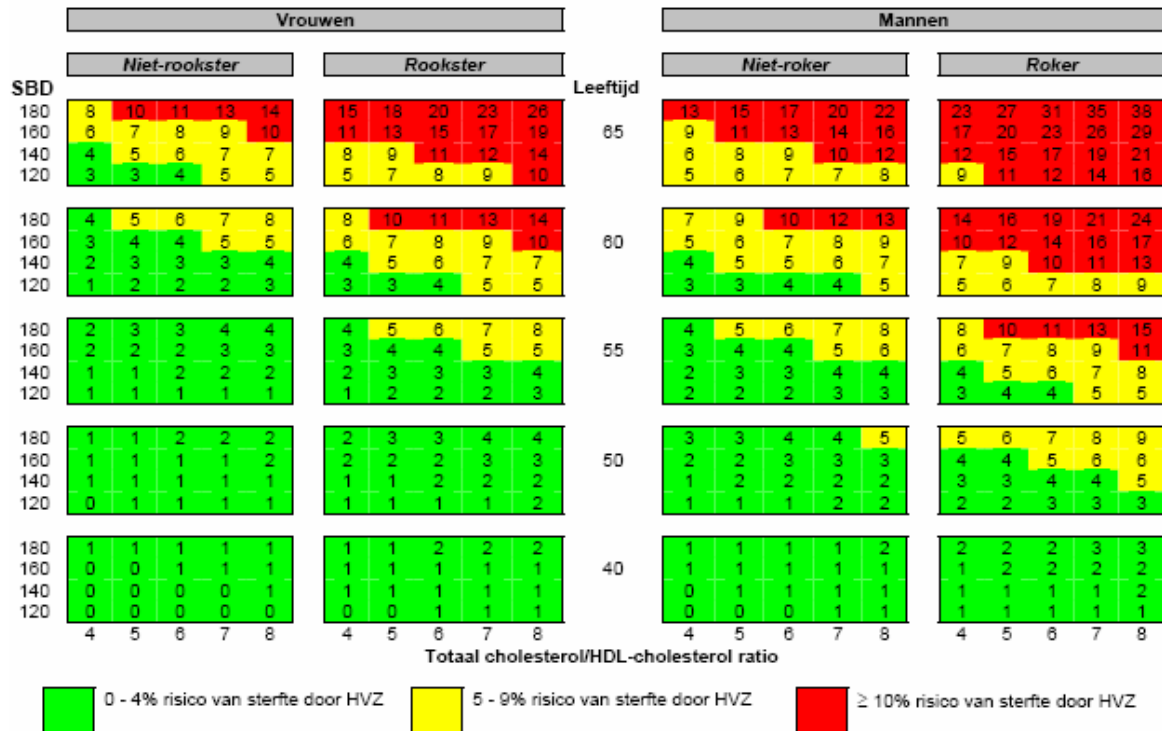
Referenties

1. Van Doornum, McGoll, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:862-73
2. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:1595-1601
3. Nurmohamed MT, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC. Reumatische ziekten als risicofactor voor hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1921-4
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
5. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-7
6. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998;338:1560-20
7. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1734-9.
8. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8
9. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006; 368(9549):1771-81
10. European Medicines Agency. Press release 24 October 2006. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAID's. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/41313606.pdf>. Geverifieerd op 1 april 2007
11. Olson NJ. Tailoring arthritis therapy in the wake of the NSAID crises. *N Engl J Med* 2005; 353:2578-80
12. Smulders YM, Spijkerman AM, Kostense PJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Oude en nieuwe scoresystemen voor het schatten van cardiovasculaire risico's: beperkingen in

de validiteit, de precisie en de homogeniteit van de risicocategorieën. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148:2480-4.

Tabel 1. Sterfterisico voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2

De cijfers geven een schatting van de hoogte van het 10-jaarsrisico (%) van sterfte door HVZ in Nederland voor niet-rokende en rokende vrouwen en mannen van 85, 60, 55, 50 en 40 jaar met behulp van de SCORE risicofunctie.



Toelichting bij het gebruik van de risicotabel

- Het 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ wordt uitgedrukt in een percentage en afgelezen op basis van leeftijd, geslacht, rookstatus en actuele SBD en TC/HDL-ratio.
- Bij additionele risicofactoren, zoals een belaste familieanamnese, ongezond voedingspatroon, weinig lichamelijke activiteit en een BMI > 30 kg/m² of middelomtrek > 102 cm bij mannen en > 88 cm bij vrouwen, is het risico van HVZ hoger dan in de tabel is aangegeven. Hoeveel hoger is niet bekend voor de Nederlandse populatie.
- De tabel kan worden gebruikt om het effect van wijzigingen in het risicoprofiel globaal te schatten, bijvoorbeeld indien gestopt zou worden met roken of wanneer andere risicofactoren zouden worden gereduceerd. Dit effect wordt echter niet direct maar geleidelijk in de loop der jaren bereikt
- Het verloop van een risico in de tijd wordt duidelijk door het huidige risico van een jonge patiënt met een bepaalde TC/HDL-ratio en SBD te vervolgen naar een hogere leeftijdsgroep.
- De kleurcodering kan tevens worden gebruikt om de globale indicaties voor medicamenteuze behandeling te stellen
 geel = leefstijladviezen; doorgaans geen medicamenteuze behandeling
 groen = leefstijladviezen; overweeg medicamenteuze behandeling bij additionele risicofactoren
 rood = leefstijladviezen; meestal medicamenteuze behandeling

Tabel 2. “Baseline characteristics of the participants of the CARRÉ investigation

Demographic variables	N = 353
Percentage female	66
Mean age, years (SD)	63 (7.5)
RA variables	
Mean age at onset RA, years (SD)	56 (8.1)
RA-duration, years (SD)	7.5 (6.9)
Percentage IgM-RF \geq 30 IU/ml	72
Percentage anti-CCP \geq 50 AU/ml	54
Percentage with erosions	82
Mean DAS-28 (SD)	3.9 (1.4)
Glucose tolerance status	
Percentage normal glucose tolerance	85
Percentage impaired glucose tolerance	8
Percentage diabetes mellitus type 2	7
Cardiovascular disease, N (%)	50 (14.2)
Coronary artery disease, N	39
Cerebral arterial disease, N	19
Peripheral arterial disease, N	5

N = number, SD = Standard deviation, RF = rheumatoid factor, DAS-28 = 28 joint disease activity index score

Tabel 3: Geschatte incidentie (per 1000) acuut hartinfarct uit huisartsenregistraties naar leeftijd en geslacht in

Incidentie acuut hartinfarct		
	mannen	vrouwen
0-4	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00
20-24	0,14	0,00
25-29	0,03	0,02
30-34	0,21	0,02
35-39	0,51	0,17
40-44	0,91	0,64
45-49	2,00	0,83
50-54	2,45	0,83
55-59	4,03	0,63
60-64	6,25	1,53
65-69	6,64	3,32
70-74	10,21	3,97
75-79	12,37	8,69
80-84	12,49	8,69
85+	15,37	9,16

Tabel 4: Incidentie (per 1.000 per jaar en absoluut) van acuut hartinfarct (gevallen) naar geslacht in vijf huisartsenregistraties; gegevens gestandaardiseerd naar de bevolking in 2003.

	mannen	vrouwen
CMR-Nijmegen e.o.	3,3	2,3
LINH	1,1	0,7
RNH	3,1	1,8
RNUH-LEO , contactregistratie	2,0	0,8
Transitieproject	1,4	0,8
Kompasschatting relatief ^a	2,2	1,3
Kompas-schatting absoluut ^a	17.700	10.500

^a De huidige Kompas-schatting voor de incidentie is het gemiddelde van alle registraties.

Tabel 5. Prevalentie van beroerte (per 1.000) en incidentie van beroerte en van TIA (per 1.000 per jaar) in 2003

Leeftijd	Prevalentie beroerte		Incidentie beroerte		Incidentie TIA	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
0-4	0,55	1,58	0,00	0,12	0,00	0,00
5-9	0,26	0,13	0,04	0,00	0,00	0,00
10-14	0,17	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04
20-24	0,22	0,41	0,00	0,07	0,00	0,00
25-29	0,96	1,01	0,00	0,10	0,00	0,00
30-34	0,50	0,80	0,10	0,14	0,10	0,10
35-39	0,74	2,77	0,26	0,30	0,06	0,00
40-44	1,30	3,46	0,17	0,53	0,15	0,24
45-49	4,23	5,08	0,82	1,21	0,49	0,62
50-54	9,39	6,46	1,55	0,86	0,74	0,34
55-59	15,64	9,30	1,91	1,20	0,99	1,02
60-64	28,23	17,80	3,68	2,54	2,44	1,42
65-69	41,63	28,12	5,64	4,86	4,76	2,71
70-74	71,07	49,94	9,80	7,37	5,47	3,57
75-79	117,03	78,22	15,92	11,55	10,55	7,33
80-84	140,66	94,08	19,86	18,81	12,54	6,78
85+	128,85	112,69	24,08	22,83	17,87	15,74

Bronnen huisartsenregistraties:

De geschatte incidentie in 2003 is voor beroerte het gemiddelde van [CMR-Nijmegen e.o.](#), [LINH](#), [RNUH-LEO](#), [RNH](#) en [Transitieproject](#) en voor TIA het gemiddelde van [CMR-Nijmegen e.o.](#), [LINH](#), [RNUH-LEO](#) en [Transitieproject](#).

Tabel 6 Percentage van de Carré patiënten met een 10 jaars sterfterisico van 5% of meer

Tabel 1. Sterfterisico voor patiënten zonder HVZ en zonder DM2

De cijfers geven een schatting van de hoogte van het 10-jaarsrisico (%) van sterfte door HVZ in Nederland voor niet-rokende en rokende vrouwen en mannen van 65, 60, 55, 50 en 40 jaar met behulp van de SCORE risicofunctie.

