

“Standpunt” van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie:

Een praktische leidraad over cardiovasculair risicomanagement (CVRM) bij patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen

Auteurs

Prof. Dr. Annelies Boonen, reumatoloog MUMC, Maastricht

Email: a.boonen@mumc.nl

Disclosures: geen

Drs Caroline M. van Durme, reumatoloog MUMC, Maastricht

Email: c.van.durme@mumc.nl

Disclosures: geen

Dr Vokko Peter van Halm, cardioloog Amsterdam UMC, Amsterdam

Email: v.p.vanhalm@amsterdam.nl

Disclosures: geen

Prof. dr. Willem Lems, reumatoloog Amsterdam UMC en Reade, Amsterdam

Email: wf.lems@amsterdamumc.nl

Disclosures: geen

Prof. dr. Mike T. Nurmohamed, reumatoloog Reade en Amsterdam UMC, Amsterdam

Email: mt.nurmohamed@amsterdamumc.nl; m.nurmohamed@reade.nl

Disclosures: geen

Dr. Călin Popa, reumatoloog Sint Maartenskliniek, Nijmegen

Email: c.popa@maartenskliniek.nl, calin.popa@radboudumc.nl

Disclosures: geen

Dr. Monique Prinssen, kaderhuisarts HVZ, Utrecht

Email: moniqueprinssen@msn.com

Disclosures: geen

Prof. dr. Yvo Smulders, internist Amsterdam UMC, Amsterdam

Email: y.smulders@amsterdamumc.nl

Disclosures: geen

Dr. Diane van der Woude, reumatoloog LUMC, Leiden

Email: dvanderwoude@lumc.nl

Disclosures: geen

Inhoud van het standpunt

Procedure	3
Reden voor het opstellen van dit standpunt	3
Inhoud/reikwijdte	3
Inleiding	4
Reumatoïde artritis	5
Artritis psoriatica	8
Ankyloserende spondylitis (M. Bechterew)	9
Jicht	11
Overige aspecten	12
Kostenaspecten	13
Onderzoeksagenda	13
Referenties	14
Appendix 1: SCORE risicotabel	17
Appendix 2: Flowchart CVRM in spreekkamer	19
Appendix 3: Samenvatting NVR standpunt CVRM	20

Procedure

Dit standpunt is een praktisch hulpmiddel voor cardiovasculair risico management (CVRM) bij patiënten met chronische inflammatoire reumatische aandoeningen. De basis voor dit standpunt zijn de in 2019 verschenen Nederlandse Multidisciplinaire CVRM richtlijn en de in 2017 geactualiseerde EULAR aanbevelingen voor cardiovasculair risicomanagement.

Het standpunt heeft van 7-5-2021 tot en met 6-6-2021 op de NVR-website gestaan, om NVR-leden de gelegenheid te bieden commentaar te leveren. Het conceptstandpunt is plenair besproken en geaccordeerd door de NVR leden en bestuur op 28-1-2022.

Dit standpunt is gebaseerd op de op 01 december 2020 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden op basis van voortschrijdend inzicht.

Reden voor het opstellen van dit standpunt

Chronische inflammatoire reumatische aandoeningen zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ankyloserende spondylitis (M. Bechterew) of jicht, zijn vaak geassocieerd met een verhoogd risico op fatale en niet-fatale hart- en vaatziekten (HVZ) ten opzichte van de algemene bevolking. Alleen het effectief onderdrukken van inflammatie d.w.z. het bereiken van remissie of lage ziekteactiviteit, is onvoldoende gebleken om dit verhoogde cardiovasculair risico te neutraliseren. Daarom is de aanpak van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren (roken, overgewicht, te weinig bewegen (sedentair gedrag), hypercholesterolemie, hypertensie, etc.) ook van belang.

De Nederlandse CVRM richtlijn van 2019 is zeer omvangrijk (498 blz.) en behandelt vele aspecten van CVRM maar lijkt te kort te schieten in compactheid en klinische toepasbaarheid wat betreft de individuele patiënt met inflammatoire reumatische aandoeningen. Dit maakt de nieuwe CVRM richtlijn voor de dagelijkse reumatologische praktijk minder bruikbaar. Juist omdat compactheid en duidelijkheid van richtlijnen van essentieel belang zijn bij implementatie van richtlijnen, heeft het Bestuur van de NVR, de Werkgroep Vasculaire Reumatologie gevraagd een (praktisch) standpunt hierover te maken.

Inhoud/Reikwijdte

Dit standpunt bespreekt CVRM bij de meest frequente inflammatoire reumatische aandoeningen: reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ankyloserende spondylitis (M. Bechterew) en jicht. Ook bij andere reumatische aandoeningen zoals systeemziekten en vasculitis is het cardiovasculair risico verhoogd.

Deze laatste aandoeningen zijn nu niet meegenomen omdat dit jaar (2021) EULAR-aanbevelingen hierover zullen verschijnen.

Inleiding

Het risico op hart- en vaatziekten (HVZ) is verhoogd bij reumatoïde artritis en andere inflammatoire reumatische aandoeningen, zoals artritis psoriatica, ankyloserende spondylitis (M. Bechterew) en jicht, ten opzichte van de algemene bevolking. Bij cardiovasculair risicomangement (CVRM) wordt eerst een cardiovasculair risicoprofiel vastgesteld (bepaling van o.a. leeftijd, geslacht, roken (pakjaren), bloeddruk, BMI, lipiden, creatinine, glucose gehalte en familieanamnese). Vervolgens wordt een inschatting gemaakt van het 10-jaars cardiovasculair sterfterisico, o.b.v. leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, roken en de totaal cholesterol/HDL cholesterol ratio, waarvoor de Systematic Coronary Risk Evaluation –SCORE) wordt gebruikt¹. De European League Against Rheumatism – EULAR, heeft in 2017 geactualiseerde CVRM -richtlijnen gepubliceerd voor patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen².

De SCORE-risicotabel geldt alleen de leeftijd van 40 tot 70 jaar en geeft het 10-jaars risico op fatale HVZ weer voor de algemene bevolking. Deze leeftijdsgrens kan lastige situaties opleveren omdat huisartsen en reumatologen ook patiënten jonger dan 40 jaar met inflammatoire reumatische aandoeningen in de spreekkamer zien. Het is vooralsnog onduidelijk hoe CVRM bij deze groep van patiënten het beste vorm gegeven kan worden. De Europees Vereniging voor Cardiologie (ESC) raadt niet aan om bij mannen jonger dan 40 jaar en vrouwen jonger dan 50 jaar, zonder bekende CV risicofactoren, CVRM te doen. CVRM wordt, ongeacht de leeftijd, wel aanbevolen bij personen met een *a priori* hoog CV risico (zoals familie anamnese met premature HVZ, familiale hyperlipidemie, rokers, een hoge bloeddruk, **bekende** dyslipidemie, diabetes of andere comorbiditeiten die CV risico verhogen) (Klasse I, Level C)³.

In Nederland blijkt de implementatie van EULAR aanbevelingen voor CVRM in de dagelijkse praktijk sterk te wisselen^{4,5}. Een eenvoudige interventie (brief aan de huisarts) verhoogde het percentage van gescreende RA patiënten van 72% naar 88% in regio noordoost Brabant (Bernhoven)⁴. Aan de andere kant bleek bij slechts 17% van RA patiënten in regio Amsterdam en in Friesland de hypertensie en/of hypercholesterolemie adequaat behandeld⁵. In 2019 is een nieuwe landelijke multidisciplinaire CVRM richtlijn verschenen waarin reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ankyloserende spondylitis en jicht, apart beschreven staan en gezien worden als (mogelijk) cardiovasculaire hoog risico aandoeningen⁵ (Appendix C). Echter deze richtlijn is algemeen waardoor minder goed in de reumatologische praktijk toe te passen. Het doel van dit standpunt is om praktische handreikingen te doen en de reumatoloog een handvat te geven voor het uitvoeren van CVRM in de dagelijkse praktijk. .

Reumatoïde artritis (RA)

Cardiovasculaire problematiek.

De cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zijn bij patiënten met RA 50% verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking⁷. Hartinfarcten worden, ten opzichte van de algemene bevolking, 70% vaker gerapporteerd bij RA en dit is vergelijkbaar met diabetes mellitus^{8,9}.

Zowel traditionele cardiovasculaire risicofactoren (bloeddruk, roken, cholesterol) als ziekte-gebonden factoren (inflammatie, medicatie) spelen hierbij een belangrijke rol. Systemische inflammatie heeft niet alleen direct een invloed op het risico op HVZ maar ook indirect door versterking van de effecten van de traditionele risicofactoren¹⁰. Niet alleen zijn de prevalenties van traditionele cardiovasculaire risicofactoren bij RA verhoogd, maar ook zijn deze vaker onderbehandeld¹¹.

Om het risico op HVZ te verlagen zijn zowel adequate behandeling van de reumatische ziekte¹² als CVRM noodzakelijk.

Inschatten risico

CVRM start met het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel en het 10-jaars cardiovasculair sterfterisico in te schatten, o.b.v. leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, roken en de totaal cholesterol (TC)/HDL-cholesterol ratio, waarvoor de SCORE wordt gebruikt¹. Omdat zowel traditionele als ziekte-specifieke risicofactoren bijdragen tot het verhoogde cardiovasculaire risico, wordt het risico op HVZ bij RA bij het gebruik van SCORE onderschat, omdat deze alleen de traditionele risicofactoren meeneemt¹³. Hierom wordt geadviseerd om de SCORE-risicoschatting (Appendix 1) te vermenigvuldigen met een factor 1,5, omdat het risico op HVZ bij RA vergelijkbaar is met dat van diabetes.^{2,6}

Wanneer?

Om het HVZ risico zo goed mogelijk in te schatten, is het belangrijk dat de traditionele risicofactoren in de fase van weinig/geen inflammatie bepaald worden. Inflammatie leidt bijvoorbeeld tot verlaagde lipidenconcentraties waardoor ook de TC/HDL ratio verandert wat tot een verkeerde schatting van het HVZ risico kan leiden. *Hierom wordt aanbevolen om de CVRM screening te doen bij minimale/geen ziekteactiviteit, in het eerste jaar na het stellen van de diagnose*².

Welke patiënten?

Gezien het feit dat het cardiovasculair risico sterk afhankelijk is van leeftijd, waarbij de jongeren een zeer laag cardiovasculair risico hebben, is de vraag vanaf welke leeftijd het zinvol is om de CVRM te doen. Bij gebruik van de SCORE-calculator, zoals in het huidige Nederlandse richtlijn, wordt CVRM geadviseerd *vanaf 40 jaar bij mannen en vanaf 50 jaar bij vrouwen*. Data over CVRM bij jongeren ontbreken.

De Europees Vereniging voor Cardiologie (ESC) raadt niet aan om bij mannen jonger dan 40 jaar en vrouwen jonger dan 50 jaar, zonder bekende CV risicofactoren, CVRM te doen. Wel bij personen met een *a priori* hoog CV risico (zoals familie anamnese met premature HVZ, familiale hyperlipidemie, rokers, een hoge bloeddruk, **bekende** dyslipidemie, diabetes of andere comorbiditeiten die CV risico verhogen) (Klasse I, Level C) *ongeacht de leeftijd*³.

Het valt te overwegen om RA binnen de groep van "personen met een verdenking op een verhoogd CV risico" te laten vallen wat betekent dat **alle** RA patiënten in aanmerking zouden komen voor CVRM (en dus screening op risicofactoren (hypercholesterolemie, hoge bloeddruk) met eventuele levensstijladviezen en/of een medicamenteuze behandeling) zouden moeten krijgen ondanks een lage

SCORE (dus laag ingeschat CV risico, zoals vaak bij jongeren op basis van leeftijd).

Door wie?

a) de reumatoloog. De EULAR stelt dat de reumatoloog de coördinerende rol heeft van het uitvoeren van CVRM. Geadviseerd wordt om het cardiovasculaire risicoprofiel voor alle RA patiënten in kaart te brengen (NB: het praktische uitvoeren van deze stap kan in de praktijk wisselen tussen klinieken; belangrijkste is dat het vanuit de reumatoloog wordt geïnitieerd): voor nieuwe RA patiënten binnen een jaar na diagnose (liefst na bereiken lage ziekteactiviteit), en voor de bestaande, nog niet gescreende RA patiënten tijdens een volgend bezoek. De volgende gegevens zijn nodig:

- Bloeddruk
- Lipiden profiel (TC, HDL, LDL)
- Roken status (actief, gestopt, nooit)
- Leeftijd en geslacht

De reumatoloog informeert de huisarts hierover in een brief en vraagt de huisarts de CVRM te doen (leefstijladviezen en/of eventuele medicamenteuze behandeling met statines en/of antihypertensiva).

b) de huisarts. In Nederland zijn de huisartsen verantwoordelijk voor het uitvoeren van CVRM⁶. De huisarts bepaalt verder wat er eventueel nog aan aanvullend onderzoek plaats moet vinden, zorgt voor starten leefstijlinterventies en/of medicamenteuze behandeling van CV risicofactoren.

Follow-up

Op basis van hun cardiovasculair risicoprofiel worden de patiënten ingedeeld in één van drie risicocategorieën om binnen 10 jaar een fataal cardiovasculair event te ontwikkelen: laag tot matig (<5%), hoog (>5% en <10%) en zeer hoog (>10%) cardiovasculair risico) (Appendix 1)⁶. Alle patiënten krijgen (leefstijl) adviezen over stoppen met roken, dieet, afvallen, vermijden van overmatig alcohol consumptie en voldoende beweging. Daarnaast, krijgen patiënten waarbij deze maatregelen onvoldoende helpen (vooral bij hoog cardiovasculair risico) ook het advies om te starten met medicamenteuze behandeling, i.e. starten met cholesterol-en/of bloeddruk-verlagende middelen⁶. Follow-up is cruciaal om het cardiovasculaire risico (en uiteindelijk de cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit) te verlagen. Hierbij hebben zowel de reumatoloog als de huisarts een belangrijke rol.

a) de reumatoloog. De rol van de reumatoloog tijdens de follow-up beperkt zich tot twee aspecten: Ten eerste adequate RA behandeling: het is aangetoond dat langdurige lage ziekteactiviteit of remissie het cardiovasculair risico verlaagt¹⁴. Ten tweede, het is aan te bevelen om 1x per jaar te controleren of CVRM plaats heeft gevonden² en zo niet, de patiënt vragen om dit met de huisarts te bespreken.

b) de huisarts. De huisarts is de hoeksteen van CVRM follow-up en doet dit conform de praktische handleiding van de NHG, binnen de kaders van huidige nationale richtlijnen⁶. Voor meer details zie <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement>, onder paragraaf "controles".

RA behandeling en CVRM

Actieve inflammatie/hoge ziekteactiviteit verklaart ongeveer 30% van het verhoogde cardiovasculaire risico bij RA¹⁵ en adequate antireumatische behandeling zorgt dan ook voor een vermindering hiervan. Dit is, al dan niet indirect, aangetoond voor zowel csDMARDs als bDMARDs¹⁶. Wat betreft het effect van

DMARDs afbouwen op het cardiovasculair risico, is er nog weinig bekend. Dit is dan ook een van de kennishiaten die op de door de NVR kennisagenda staat.

Het overall effect van corticosteroiden en NSAIDs op het cardiovasculaire risico bij RA is niet goed duidelijk. Het is daarom te overwegen deze middelen zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijk dosering in te zetten (zie tevens paragraaf "Overige aspecten").

Bij de JAK-remmers moet nog rekening gehouden worden met een verhoogd risico op veneuze tromboembolie (VTE) waarbij het absolute risico overigens veel lager is dan arteriële HVZ bij RA. Bij aanwezigheid van VTE risico factoren is voorzichtigheid aanbevolen en kan overwogen om een andere DMARD te starten

17.

Artritis psoriatica (PsA)

Cardiovasculaire problematiek

Patiënten met artritis psoriatica (PsA) hebben ook een verhoogd risico op HVZ. Dit risico lijkt weliswaar kleiner dan bij RA, maar wel hoger dan in de algemene bevolking. Een systematische review van 33 studies gepubliceerd tussen 1980 en 2012, liet zien dat de incidentie van myocard infarct 57% hoger is bij PsA ten opzichte van de algemene bevolking: OR 1.57(95% CI 1.08 – 2.27)¹⁸. Echter, wat betreft de HVZ mortaliteit zijn de data niet eensluidend¹⁹.

Zowel ziekte-gebonden factoren (inflammatie, medicatie) als de traditionele cardiovasculaire risicofactoren spelen een belangrijk rol bij het verhoogde cardiovasculaire risico bij PsA. Dactylitis vergt speciale aandacht omdat dactylitis het risico op HVZ met bijna 20% verhoogt²⁰, terwijl er geen verschillen zijn tussen PsA patiënten met een hoge (>19) versus lage (<10) PASI-score.

Ook is de prevalentie van traditionele cardiovasculair risico factoren bij PsA verhoogd en dan gaat het met name om de obesitas, dyslipidemie en diabetes²¹. Ook bij PsA patiënten zijn er vaak niet eerder bekende en onbehandelde cardiovasculair risicofactoren²². Zo was dyslipidemie niet eerder bekend bij 34% van PsA patiënten, en 64% van PsA patiënten met een indicatie voor cholesterol-verlagende therapie werden niet of niet adequaat hiervoor behandeld²².

Of het goed behandelen van PsA het cardiovasculair risico verlaagt, is tot nu toe onduidelijk. Het wordt wel aangenomen dat lage ziekteactiviteit bij PsA het cardiovasculaire risico verlaagt, maar een overtuigende bewijsvoering ontbreekt nog.

Inschatten risico

Voor het inschatten van het cardiovasculair risico bij PsA patiënten wordt geen vermenigvuldigingsfactor gebruikt zoals bij RA omdat de bewijsvoering hiervoor nog onvoldoende is [Appendix 2].

Wanneer?

Een inschatting van het risico op HVZ zou het beste plaats kunnen vinden in de fase van remissie/lage ziekteactiviteit.

Welke patiënten?

Alle PsA patiënten met een leeftijd boven 40 (bij mannen) of 50 (bij vrouwen).

Door wie?

Zie hoofdstuk over RA.

Follow-up

Zie hoofdstuk over RA.

PsA behandeling en CVRM

Voor PsA patiënten geldt dezelfde aanbeveling als bij RA om de ziekteactiviteit te verlagen daarbij naar remissie te streven. Echter, tot nu toe ontbreken adequate studies met harde cardiovasculaire eindpunten. Onderzoek naar het gebruik van NSAIDs bij PsA patiënten in relatie tot HVZ zou speciale aandacht moeten krijgen, omdat deze middelen ook gebruikt worden om juist specifieke PsA domeinen te behandelen (spondylitis, enthesitis, artritis). Tot nu toe zijn er echter geen studies die de cardiovasculaire veiligheid van NSAIDs bij PsA patiënten hebben onderzocht.

Ankyloserende Spondylitis (AS, M. Bechterew)

Cardiovasculaire problematiek

De literatuur laat tot een ruim verdubbelde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zien, maar niet al deze studies zijn eensluidend en de methodologische kwaliteit is vaak matig²³. In een prospectief bevolkingsbreed cohort van meer dan 250.000 mensen, waren de leeftijd en geslachts-gecorrigeerde hazard ratios voor acuut coronaire syndroom (ACS), beroerte en VTE in AS patienten, respectievelijk 1,54, 1,25 en ,50²⁴⁻²⁷. Studies naar subklinische atherosclerose laten een consistent beeld zien, met toegenomen carotid intima-media thickness (cIMT) en pulse-wave velocity (PWV) en een verminderde flow-mediated dilation (FMD)²⁸.

Net als bij RA komen traditionele cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, dyslipidemie, en vooral diabetes vaker voor bij AS, maar deze risicofactoren verklaren slechts gedeeltelijk het verhoogde cardiovasculaire risico.

Naast het verhoogde risico op atherosclerotische aandoeningen worden ook niet ischemische cardiale problemen worden vaak genoemd. Met name geleidingsstoornissen, kleplijden en diastolische dysfunctie lijken vaker voor te komen bij AS dan in de algeme bevolking. Echter, deze bevindingen komen vaak uit gedateerde kleine cross-sectionele studies. De prevalentie van geleidingsstoornissen varieert in de oudere literatuur van 1 – 33% en neemt toe bij de aanwezigheid van HLA-B27. Daarentegen laten enkele recente kleine studies weer óf geen verhoogde prevalentie van geleidingsstoornissen zien, óf wel verhoogde prevalenties maar dan van klinisch niet-relevante geleidingsstoornissen. Routinematig een ECG maken lijkt dan ook niet aangewezen maar wel op indicatie, dus bij duizeligheid of (pré)syncopé dient gedacht te worden aan het waarschijnlijk verhoogde risico op impuls- of geleidingsstoornissen. Voor verdenking op diastolische dysfunctie en verhoogde prevalentie van mitralisklepinsufficiëntie lijken onvoldoende bewijs. Wat aorta insufficiëntie lijkt er wel voldoende bewijs te zijn om bewust te zijn van het verhoogd risico hierop bij AS. Zo laat recent onderzoek een drievoudig verhoogd risico zien bij oudere AS patiënten zodat bij deze groep te adviseren valt laagdrempelig een echocardiografie te overwegen, ²⁹, omdat aortainsufficiëntie een progressief beloop heeft en op den duur kan leiden tot hartfalen. Het lijkt dan ook opportuun om bij klachten passend bij hartfalen of een nieuw ontdekte of toegenomen soufflé over het hart een echo van het hart te laten verrichten.

Inschatten risico

Voor het inschatten van het cardiovasculair risico bij AS patiënten wordt geen vermenigvuldigingsfactor gebruikt omdat de bewijsvoering hiervoor nog onvoldoende is

Wanneer?

In de fase van remissie/lage ziekteactiviteit.

Welke patiënten?

Alle AS patiënten boven 40 jaar (mannen) of 50 jaar (vrouwen).

Door wie?

Zie hoofdstuk over RA.

Follow-up

Zie hoofdstuk over RA.

AS behandeling en CVRM

Voor AS patiënten geldt dezelfde aanbeveling om de ziekteactiviteit te verlagen en te streven naar remissie. NSAIDs/COXIBs zijn onmisbaar bij de behandeling van AS. Bij aangetoonde HVZ zijn de meeste NSAIDs en COXIBs gecontraïndiceerd met uitzondering van naproxen.

Jicht

Cardiovasculaire problematiek

Het is aannemelijk dat hyperurikemie en jicht risicofactoren zijn voor hart- en vaatziekten, onafhankelijk van de traditionele cardiovasculaire risicofactoren, alhoewel (residuele) confounding door metabool syndroom niet volledig kan worden uitgesloten^{30,31}. Uit meerdere studies is gebleken dat ook jicht een onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten³². Echter, de associatie van jicht met traditionele risicofactoren maakt het niet goed mogelijk om de bijdrage van jicht *zèlf* nader te preciseren³³⁻³⁵. Vooral de rol van urinezuur als onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is nog niet duidelijk.

Inschatten risico

Voor het inschatten van het cardiovasculair risico bij jicht patiënten wordt geen vermenigvuldigingsfactor gebruikt omdat de bewijsvoering hiervoor nog onvoldoende is.

Wanneer?

In een aanvalsvrije periode.

Welke patiënten?

Alle jicht patiënten boven 40 (bij mannen) of 50 (bij vrouwen).

Door wie?

Zie hoofdstuk over RA.

Follow-up

Zie hoofdstuk over RA.

Jichtbehandeling en CVRM

Er zijn onvoldoende data om uitspraken te doen over het effect van urinezuur verlagende therapie op reductie van het risico op hart- en vaatziekten³⁵. Enkele cohortstudies suggereren dat allopurinol mogelijk het risico op hart- en vaatziekten en totale mortaliteit verlaagt bij *patiënten* met hyperurikemie, maar adequate studies met harde CV eindpunten die deze aanbeveling ondersteunen ontbreken. Een recente meta-analyse liet, t.o.v. placebo, een niet significante, lagere incidentie van hart- en vaatziekten bij het gebruik van xantine-oxidase remmers (allopurinol en febuxostat) zien (RR 0.83, 95% CI 0.29, 2.36)³⁶. In de CARES trial leek de totale mortaliteit en mortaliteit door HVZ groter in de groep die behandeld werd met febuxostat t.o.v. allopurinol³⁷. Echter, door verschillende andere confounders (meer gebruik van NSAIDs en acetylsalicylzuur, effectievere daling urinezuur en 60% dropout in febuxostat groep) kunnen geen duidelijk conclusies getrokken worden. In weer een andere studie, met aanzienlijk minder drop-outs, de FAST trial, werd geen verschil gevonden tussen allopurinol en febuxostat³⁸.

Tot slot, de betrokkenheid van inflammatie in jicht suggereert dat anti-inflammatoire therapie bij deze patiënten een gunstig effect zou kunnen hebben op hun HVZ risico. Het gebruik van colchicine bij jicht kan het voorkomen van myocardinfarct bijna halveren (HR 0.46)³⁹ en blijkt zelfs in de algemene bevolking gunstige CV effecten te hebben⁴⁰⁻⁴². Het gebruik van NSAIDs en corticosteroiden bij jicht in relatie tot het risico op HVZ is niet goed onderzocht.

Overige aspecten

NSAIDs/Coxibs

Om het cardiovasculaire risico te minimaliseren, dienen hoge doses NSAIDs te worden vermeden bij patiënten met ernstige onderliggende hart- of circulatieaandoeningen, zoals hartfalen of bij patiënten die eerder een myocardinfarct of CVA hebben gehad. Bij deze laatste groep zijn eigenlijk alle NSAIDs/Coxibs, m.u.v. naproxen, gecontraïndiceerd. Daarnaast dienen zorgvuldig de risicofactoren van een patiënt voor hart- en vaatziekten te worden afgewogen tegen de potentiële ziekte winst voordat langdurige behandeling met NSAIDs/Coxibs wordt gestart. Tot de risicofactoren behoren roken, hoge bloeddruk, diabetes en een hoog cholesterolgehalte. Follow-up van bloeddruk, lever- en nierfunctie is enkele weken na start van NSAIDs/Coxibs noodzakelijk.

Corticosteroïden

Er is nog altijd discussie over de vraag of (lage dosis) steroïden ongunstige cardiovasculaire effecten hebben in een ontstekings situatie⁴³. Dit wordt gesuggereerd door observationele studies, maar deze zijn vaak vertekend door “confounding by indication”. Hopelijk geeft de Gloria-studie, een pragmatische multicenter studie waarin de veiligheid en effectiviteit van een dagelijkse dosis van 5 mg prednisolone of placebo (gedurende 2 jaar) wordt onderzocht bij oudere patiënten met reumatoïde artritis, hier uitsluitend over⁴⁴. Het advies is in ieder geval wel om bij gebruik van corticosteroïden de bloeddruk en glucosegehalte te controleren.

Lipidenmonitoring bij antireumatica

Lipiden hebben een paradoxale associatie met het cardiovasculaire risico bij reumatoïde artritis. Bij actieve ziekte zijn namelijk de cholesterol- en low density lipoproteïne (LDL)-cholesterolniveaus verlaagd terwijl er toch een verhoogd cardiovasculair risico is (de zogenaamde 'lipideparadox'). Tevens heeft HDL cholesterol dan juist atherogene eigenschappen in plaats van anti-atherogene eigenschappen. Bij adequate antireumatische therapie stijgen de lipiden waarden weer en normaliseert de HDL-cholesterol functie⁴⁵. Tevens is deze stijging niet geassocieerd met een toegenomen cardiovasculair risico. De waargenomen stijging van de lipiden bij behandeling met anti-IL6 medicatie en JAK-remmers is dus min of meer “fysiologisch”. Desalniettemin moeten de lipidenwaarden 4 – 8 weken na aanvang van deze medicatie toch worden gecontroleerd.

Kostenaspect

In principe is CVRM in de algemene bevolking kosten-effectief mits men zich houdt aan de aanbevelingen omtrent de populatie die hiervoor in aanmerking komt (hoog risico groepen) en behandelindicaties (afhankelijk van CV risico categorie en streefwaarden van bloeddruk en cholesterol)⁶.

De kosten-effectiviteit van CVRM is niet veel onderzocht bij patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen. Bij RA, blijkt CVRM blijkt kosten-effectief te zijn, zelfs als alle patiënten jaarlijks CVRM krijgen en/of medicamenteus behandeld gaan worden⁴⁶. Voor andere groepen met chronische reumatische ontstekingsziekte is die niet bewezen overtuigende redenen om aan te nemen dat dit niet voor deze groepen geldt, zijn er evenmin.

Onderzoeksagenda

De grootste uitdaging van CVRM bij reumatische patiënten in de komende jaren ligt op het gebied van implementatie in de dagelijkse praktijk. Binnen de NVR, zal de werkgroep vasculaire reumatologie zich hierover buigen. Een andere punt van aandacht zou het uitbreiden van de indicatie voor CVRM zijn naar andere inflammatoire aandoeningen waarvan al bekend is dat ze gepaard gaan met een verhoogd CV risico, zoals SLE. Tot slot, zal de werkgroep actief blijven op het onderzoeksgebied van inflammatie en hart- en vaatziekten en proberen op dit gebied bij te dragen aan de algemene nationale (NHG, FMS) en internationale (EULAR, ESC) richtlijnen op deze gebied.

Datum eerste versie: 03-04-2021

Datum vaststellen ALV: 28-1-2022

Referenties

1. Conroy RM, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
2. Agca R, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:17-28.
3. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37:2315-2381.
4. Weijers JM, et al. Implementation of EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:480-3.
5. Van den Oever IA, et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1472-8.
6. CVRM Richtlijn 2019
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvrmsamenvatting_cvrmsamenvatting.html
7. Avina-Zubieta JA, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*; 2012; 71:1524-9.
8. Lindhardsen J, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:929-34
9. Ogdie A, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:326-32
10. Sattar N., McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108:2957-63.
11. Toms TE, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 2010; 69:683-8.
12. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388:2023-38.
13. Arts EE, Popa C, den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, van Riel PL, Fransen J. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:668-74
14. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, van Riel PL, Popa CD. Low disease activity (DAS28<3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1693-9.
15. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PL, Gabriel SE et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:48-54
16. Atzeni F, Rodriguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szucs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17:270-290
17. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1042-1055
18. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; Suppl 3:12-29
19. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):413-418. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.12.004. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31958573

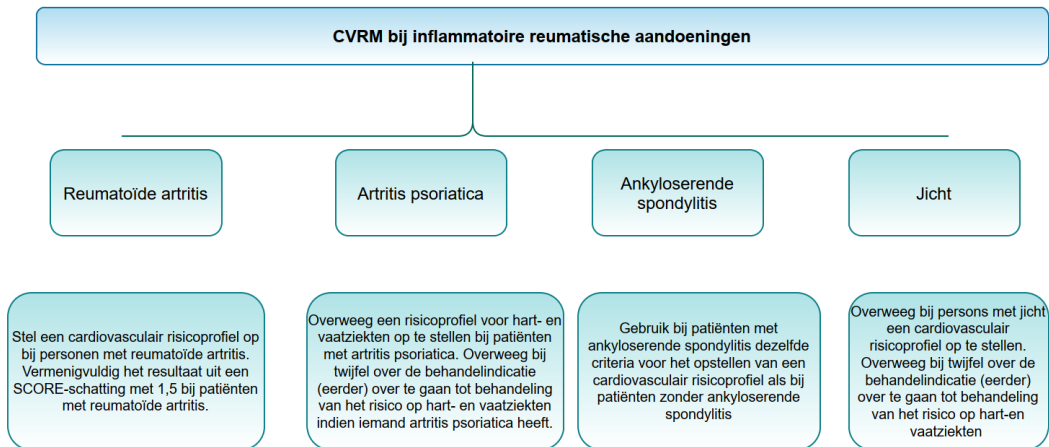
20. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1680-6.
21. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis or psoriatic arthritis. *Arthritis Care & Research* 2017; 69:1510-8
22. Eder L, Harvey P, Chandran V, Rosen CF, Dutz J, Elder JT et al. Gaps in diagnosis and treatment of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic disease: an international multicenter study., *J Rheumatol* 2018; 45:378-84
23. Scriffignano S, Perrotta FM, De Socio A, Lubrano E. Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):3-10.
24. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):102.
25. Mathieu S, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6):e57
26. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1396-1404.
27. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):369-389.
28. Bai R, Zhang Y, Liu W, et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(6):492-500
29. M. Baniaamam^{1,2}, S. C. Heslinga², M. L. Handoko, et al ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS AT RISK OF DEVELOPING AORTIC VALVE REGURGITATION, NEED FOR MANDATORY ECHOCARDIOGRAPHY *Ann Rheum Dis*, volume 79, supplement 1, year 2020, page 740
30. Singh JA, Cleveland JD. Gout and the risk of myocardial infarction in older adults: a study of Medicare recipients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20:109
31. Disveld IJ M, Zoakman S, Jansen TL et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2019; 38(5):1385-1391.
32. Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):118-124
33. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Kramer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831-8.
34. Keenan T, Zhao W, Rasheed A et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:407-16
35. Martinez-Quintana E, Tugores A, Rodriguez-Gonzalez F. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. *J Thorac Dis*. 2016;8(11):E1462-E6.
36. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1144-1153.
37. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Eng J Med* 2018; 378(13):1200-1210.
38. Mackenzie IS et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757
39. Solomon DH et al *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1674-1679

40. Ridker PM, Evertt BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131
41. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381:2497-2505.
42. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1838-1847
43. Vedder D, Nurmohamed MT Verhoogd cardiovasculair risico door glucocorticoïden. Hoe sterk is het bewijs? *Ned Tijdsch Geneesk* 2021, geaccepteerd voor publicatie
44. Hartman L, Rasch LA, Klausch T, et al. Harm, benefit and costs associated with low-dose glucocorticoids added to the treatment strategies for rheumatoid arthritis in elderly patients (GLORIA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):67.
45. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):513-23.
46. Kievit W, Maurits JS, Arts EE, van Riel PL, Fransen J, Popa CD. Cost-effectiveness of cardiovascular screening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2017; 69:175-182.

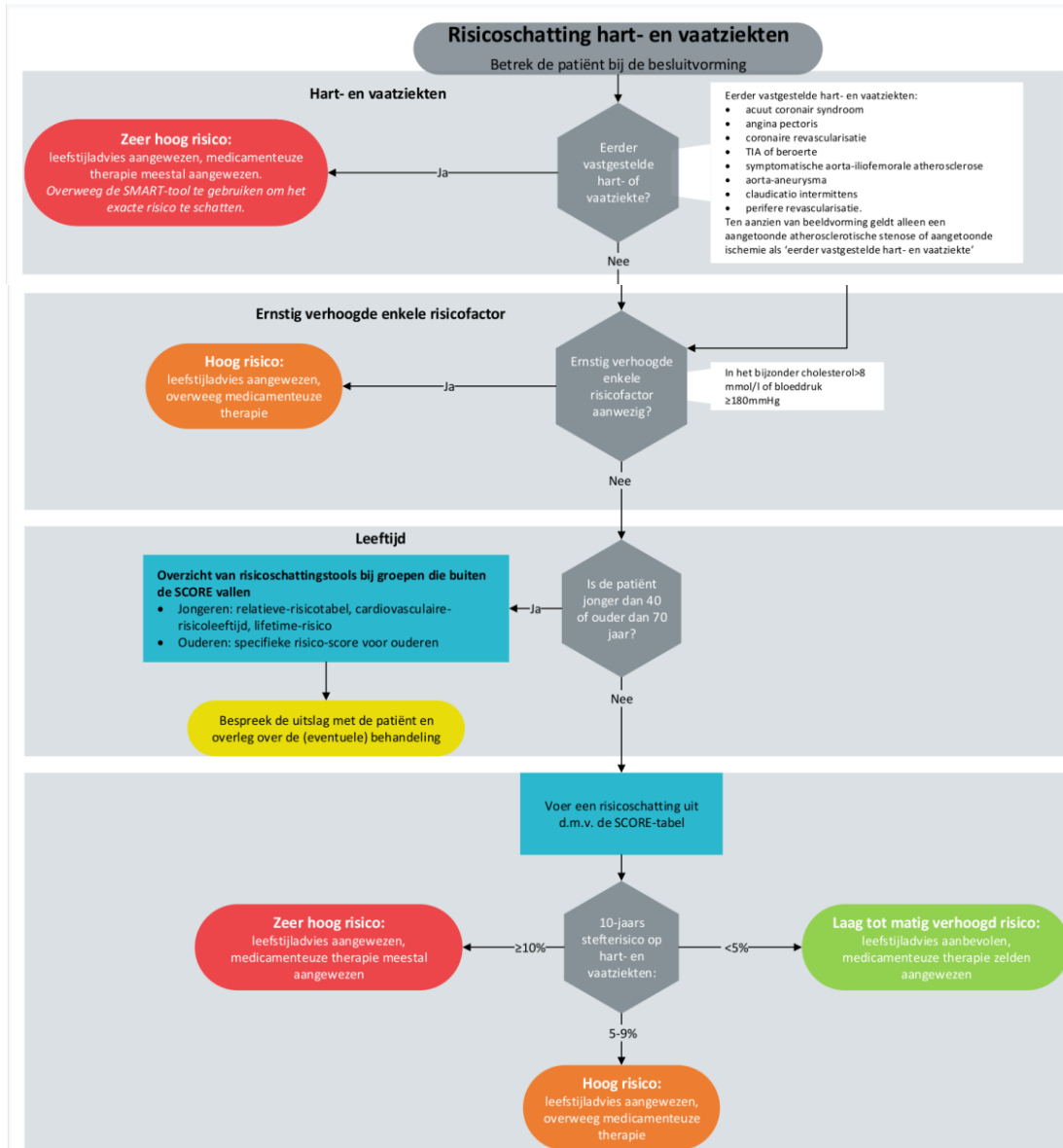
Appendix 1. SCORE risico tabel algemene bevolking [NIV Richtlijn 2019]

Bloeddruk	Vrouwen																		Mannen																																										
	Niet-rookster									Rookster									Niet-roker									Roker																																	
	Leeftijd								Leeftijd								Leeftijd								Leeftijd																																				
180	4	5	6	7	8	10	8	9	11	12	15	18	7	8	10	12	15	18	13	15	18	21	26	31	7	8	10	12	15	18	13	15	18	21	26	31	7	8	10	12	15	18	13	15	18	21	26	31	7	8	10	12	15	18	13	15	18	21	26	31	Sterfte
160	3	3	4	5	6	7	6	6	7	9	11	13	5	6	7	9	11	13	9	11	13	16	19	23	5	6	7	9	11	13	9	11	13	16	19	23	5	6	7	9	11	13	9	11	13	16	19	23	5	6	7	9	11	13	9	11	13	16	19	23	Sterfte
140	2	2	3	3	4	5	4	5	5	6	8	9	3	4	5	6	8	10	7	8	9	11	14	17	3	4	5	6	8	10	7	8	9	11	14	17	3	4	5	6	8	10	7	8	9	11	14	17	3	4	5	6	8	10	7	8	9	11	14	17	Sterfte
120	1	2	2	2	3	4	3	3	4	5	6	7	2	3	4	4	5	7	5	5	7	8	10	13	2	3	4	4	5	7	5	5	7	8	10	13	2	3	4	4	5	7	5	5	7	8	10	13	2	3	4	4	5	7	5	5	7	8	10	13	Sterfte
180	2	3	3	4	5	6	4	5	6	7	8	10	4	5	6	8	10	12	8	10	12	15	18	22	4	5	6	8	10	12	8	10	12	15	18	22	4	5	6	8	10	12	8	10	12	15	18	22	4	5	6	8	10	12	8	10	12	15	18	22	Sterfte
160	2	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	9	6	7	9	11	13	16	3	4	5	6	7	9	6	7	9	11	13	16	3	4	5	6	7	9	6	7	9	11	13	16	3	4	5	6	7	9	6	7	9	11	13	16	Sterfte
140	1	1	2	2	2	3	2	2	3	4	4	5	2	3	3	4	5	6	4	5	6	8	9	12	2	3	3	4	5	6	4	5	6	8	9	12	2	3	3	4	5	6	4	5	6	8	9	12	2	3	3	4	5	6	4	5	6	8	9	12	Sterfte
120	1	1	1	1	2	2	1	2	2	3	3	4	2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	7	9	Sterfte
180	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	4	6	3	3	4	5	6	8	5	6	8	9	12	15	3	3	4	5	6	8	5	6	8	9	12	15	3	3	4	5	6	8	5	6	8	9	12	15	3	3	4	5	6	8	5	6	8	9	12	15	Sterfte
160	1	1	1	1	2	2	1	2	2	3	3	4	2	2	3	4	5	6	4	4	5	7	8	11	2	2	3	4	5	6	4	4	5	7	8	11	2	2	3	4	5	6	4	4	5	7	8	11	2	2	3	4	5	6	4	4	5	7	8	11	Sterfte
140	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	3	1	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	8	1	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	8	1	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	8	1	2	2	3	3	4	3	3	4	5	6	8	Sterfte
120	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	5	Sterfte
180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	3	4	5	6	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	5	6	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	5	6	7	9	2	2	2	3	4	5	3	4	5	6	7	9	Sterfte
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	2	3	3	4	5	6	1	1	2	2	3	4	2	3	3	4	5	6	1	1	2	2	3	4	2	3	3	4	5	6	1	1	2	2	3	4	2	3	3	4	5	6	Sterfte
140	<1	<1	<1	<1	1	1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	Sterfte
120	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	3	Sterfte
180	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	1	1	1	2	2	3	2	2	2	3	4	5	Sterfte
160	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	3	4	Sterfte
140	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	Sterfte	
120	0	0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Sterfte

De SCORE risicotabel is ook te vinden in verschillende apps (zoals Vaatrisico) en op websites (zoals Thuisarts.nl, u-prevent.nl).



Appendix 2. Flow-chart CVRM in de spreekkamer.



Appendix 3. Samenvatting NVR standpunt CVRM

RA

- Wat: CVRM risico-inschatting maken
- Voor welke patiënten: alle RA-patiënten boven de 40 jaar (mannen) 50 jaar (vrouwen)
- Door wie: reumatoloog of huisarts.
- Hoe: Hiertoe SCORE-risicoschatting vermenigvuldigen met factor 1.5
- Wanneer: bij geen/minimale ziekte-activiteit in eerste jaar na stellen diagnose, en daarna afhankelijk van cardiovasculaire risico-groep die uit SCORE-inschatting naar voren is gekomen:
Laag risico (groen): 1 keer per 5 jaar
Hoog risico (rood): 1 keer per jaar
- NB: Houd bij RA-behandeling rekening met het cardiovasculaire risico: streef naar zo laag mogelijke ziekte-activiteit en geef NSAIDs (en mogelijk ook steroïden) zo kort mogelijk en in lage dosering.

PsA/AS/Jicht

- Risico-inschatting maken voor alle boven de 40 jaar (mannen) 50 jaar (vrouwen) reumatoloog of huisarts.
- Hiertoe de gebruikelijke SCORE-risicoschatting gebruiken (dus zonder vermenigvuldigingsfactor).
- Timing en follow-up van CVRM-screening zoals beschreven voor RA.
- NB. NSAIDs en COX2-remmers zijn een essentieel onderdeel van de behandeling bij AS. Bij aangetoonde hart- en vaatziekten zijn deze middelen gecontra-indiceerd met uitzondering van naproxen.