

Tegelijkertijd meerdere aandoeningen bij Reuma – Comorbiditeit

Dr. Mike Nurmohamed, reumatoloog^{*,**}

*Jan van Breemen Research Instituut | Reade

&

**VU medisch centrum, Amsterdam

Comorbiditeit

- “Bijkomende ziekte”
- Welke comorbiteiten bij reumatoïde artritis kent u?
- +/- 1 uur 15 minuten
- Interactief!

Inhoud

- Gegevens
 - Reumatoïde artritis
 - Hart- en vaatziekten
- Wat is het verband?
- Wat gaan we er aan doen?

Vraag

Hoe vaak komt RA voor in Nederland?

- a) 1 op de 10 personen
- b) 1 op de 100 personen
- c) 1 op de 1000 personen
- d) 1 op de 10.000 personen

Vraag

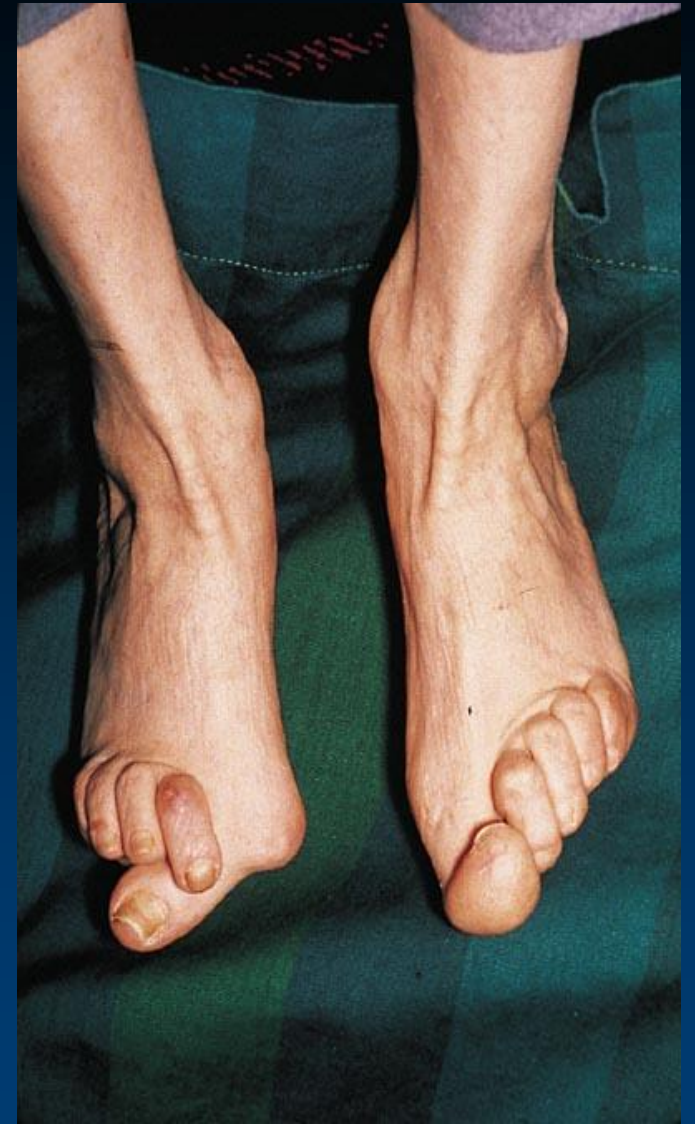
Wat was in 2009 de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland?

- a) hart- en vaatziekten
- b) kwaadaardige nieuwvormingen
- c) longziekten

Tabel 1.1

Doodsoorzaken in Nederland in 2009. Absolute aantallen, percentages en gemiddelde leeftijd van overlijden.

Doodsoorzaak ¹	Mannen			Vrouwen			Totaal	
	N	%	Leeftijd	N	%	Leeftijd	N	%
Hart- en vaatziekten	18.663	29	76	20.979	30	83	39.642	30
Kwaadaardige nieuwvormingen	22.528	34	72	18.794	27	72	41.322	31
Ziekten van de ademhalingsorganen	7.178	11	80	6.784	10	83	13.962	10
Uitwendige oorzaken van letsel en vergiftiging	3.172	5	59	2.446	4	74	5.618	4
Overige doodsoorzaken	13.824	21	73	19.867	29	82	33.691	25
Alle doodsoorzaken	65.365	100	74	68.870	100	79	134.235	100



Reumatoïde artritis

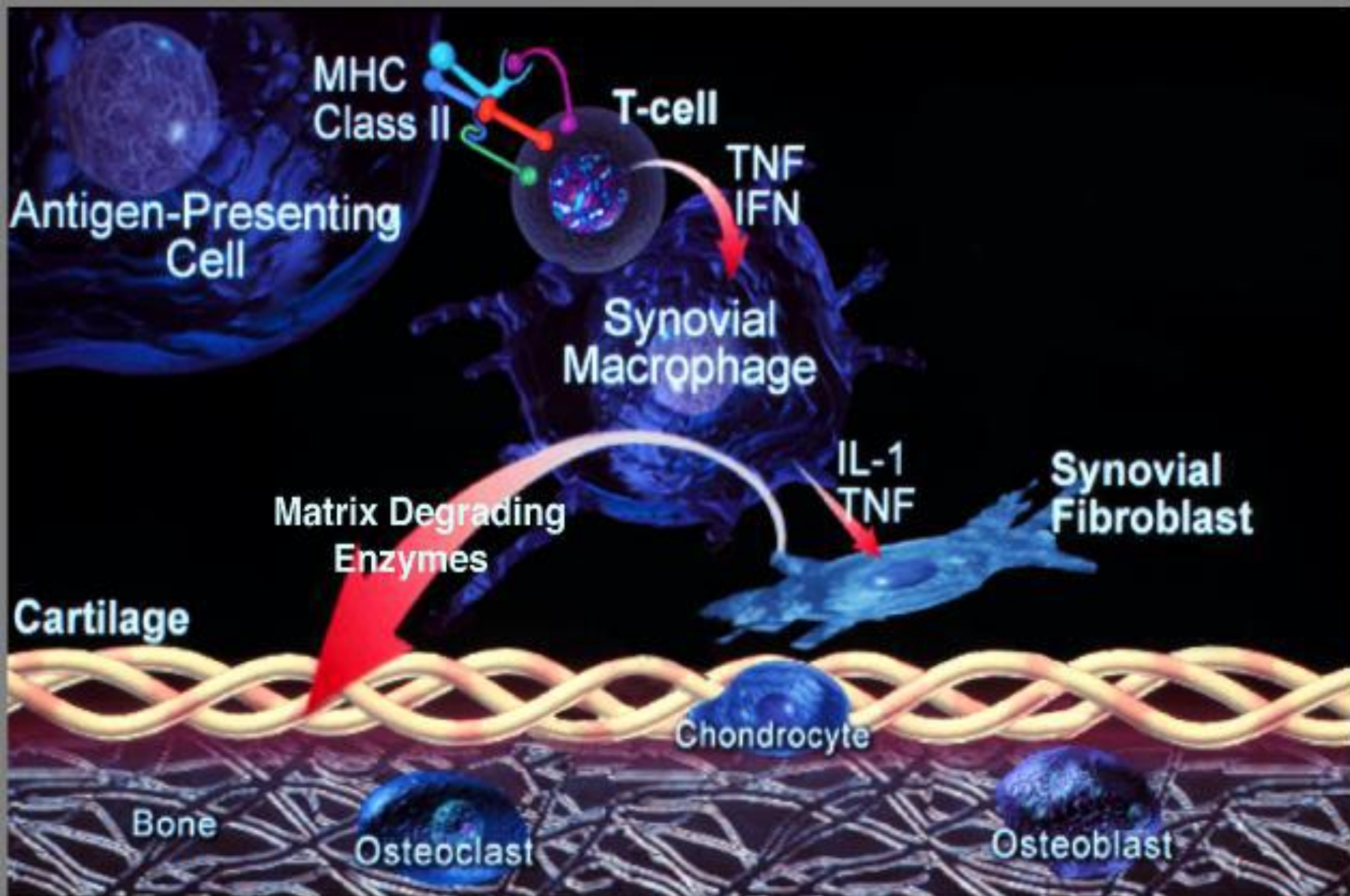
- cijfers -

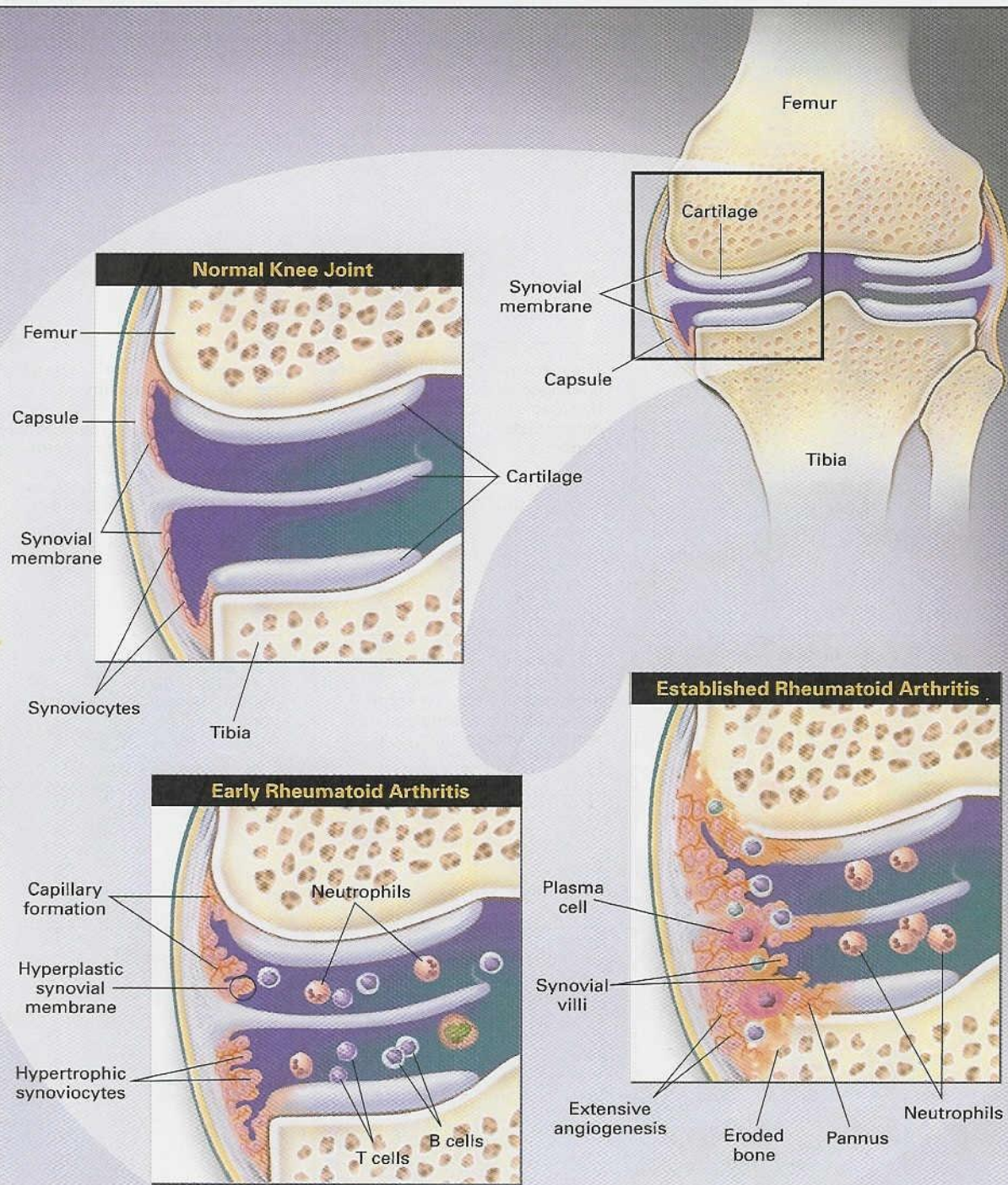
- Meest voorkomende chronische gewrichtsontsteking
- Bij 1-2% Westerse bevolking
- Ziekte kan op iedere leeftijd beginnen
 - 40 - 60e jaar, 3 x vaker bij vrouwen
 - < 16 jaar jeugdreuma

Oorzaken

- Genetische factoren
 - familiair voorkomen
- Hormonale factoren
 - vrouwen geslachtsrijpe leeftijd meer risico
 - ziekte minder actief tijdens de zwangerschap
- Ooit begonnen met een darminfectie?

Cells and Cytokines in the Arthritic Joint





Niet alleen de gewrichten

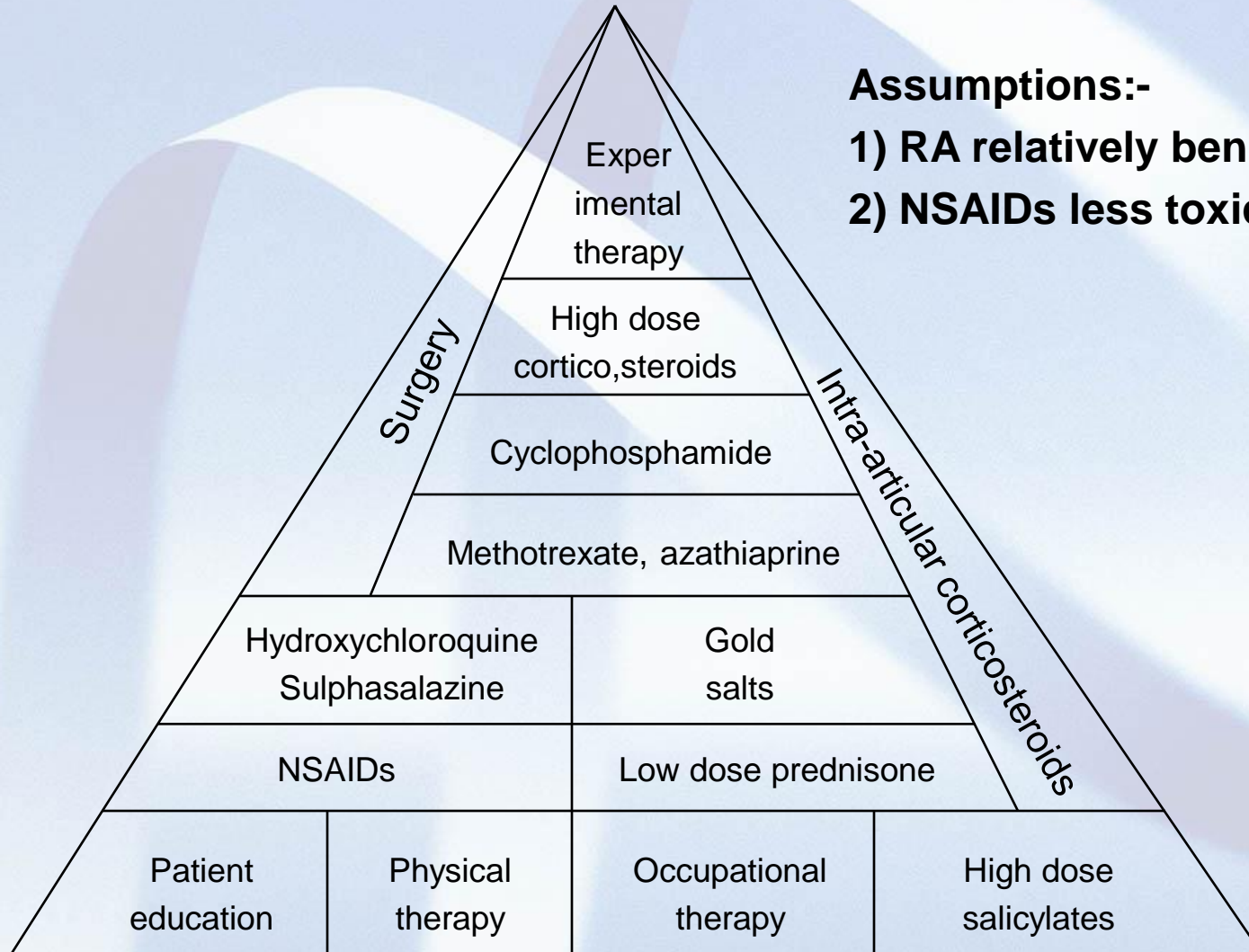
- Moeheid, gewichtsverlies, koorts
- Bloedarmoede
- Longziekten
- Nierziekten
- Droge ogen
- Reumaknobbels
- Etc, etc,

Medicamenteuze behandeling?

Historisch perspectief

- Jaren 80
 - Maandenlange opname in reumaklinieken
 - Rust en spalken
 - Medicamenteus
 - Piramide opbouw




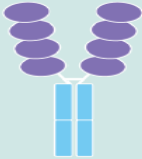

Traditional pyramid for treatment of RA



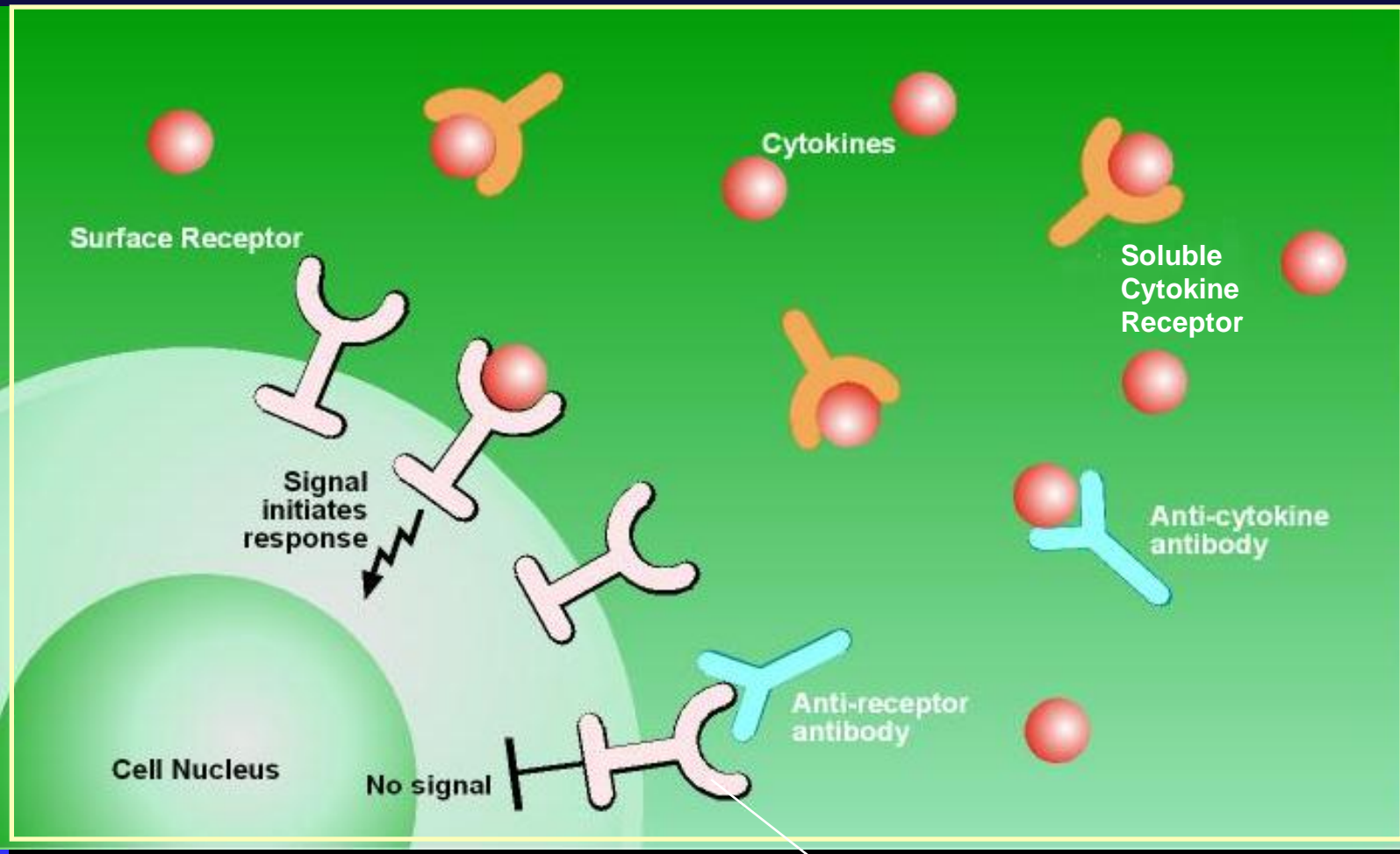
Assumptions:-

- 1) RA relatively benign disease
- 2) NSAIDs less toxic than DMARDs

TNF-blokkers

	infliximab	adalimumab	golimumab	etanercept	certolizumab pegol
structuur					
	muis/humaan chimerisch MAb	humaan MAb	humaan MAb	humaan receptor-Fc fusie-eiwit	PEG-gehumani-seerd MAb-fragment
isotype	IgG1κ	IgG1κ	IgG1κ	IgG1κ	IgG1κ
productie	muis hybridoma cellen	Chinese hamster ovarium cellen	muis hybridoma cellen	Chinese hamster ovarium cellen	E. coli
dosering en toediening	infusie-poeder, 100 mg/ampul	oplossing s.c., 40 mg/0,8 ml in voorgevulde spuit en voorgevulde autoinjector	oplossing s.c., 50 mg/0,5 ml in voor-gevulde autoinjector	oplossing s.c. 50 mg/1,0 ml in voorgevulde spuit en autoinjector	oplossing s.c., 200 mg/ml 400 mg s.c. in week 0, 2 en 4, daarna 200 mg
doserings-frequentie	week 0, 2, 6, daarna om de 8 weken	1x per 2 weken	1x per maand	1x per week	1x per 2 weken
moleculair gewicht	149 kDa	148 kDa	~150 kDa	150 kDa	~91 kDa
half-waardetijd	8 – 10 days	~14 days	14 days	4 days	~14 days

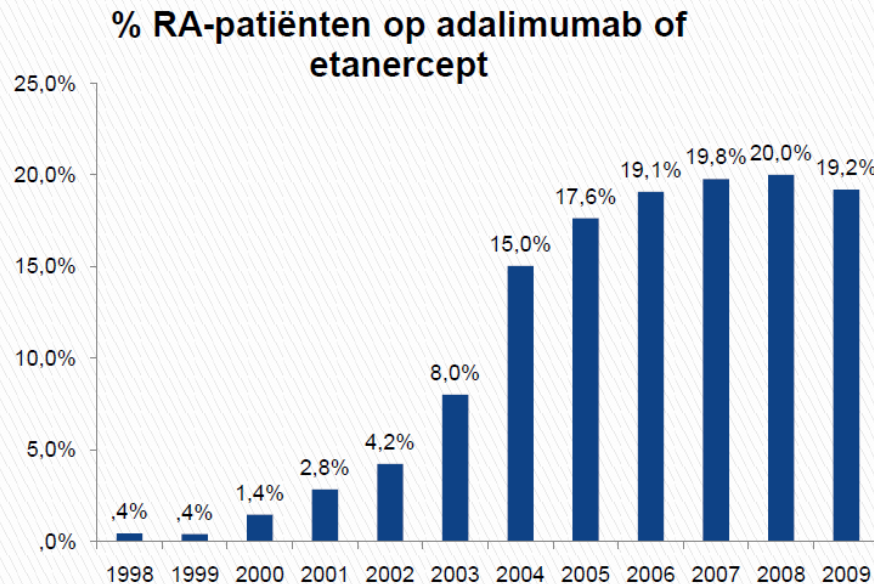
Werking TNF-blokkers (oranje, groen)



Rode bolletjes = TNF

receptor TNF

kosten inschatting van adalimumab en etanercept in NL



- ▶ NL: prevalentie van 164.100 RA patiënten in 2007 (Bron RIVM)
- ▶ 32.820 RA-patiënten (20%) in NL op adalimumab of etanercept
- ▶ behandeling kost €12.000,- per jaar
- ▶ Totale budget impact **€393.840.000,-**

Aderverkalking? “atherosclerose”

- Wat is dit en waar komt dit door?

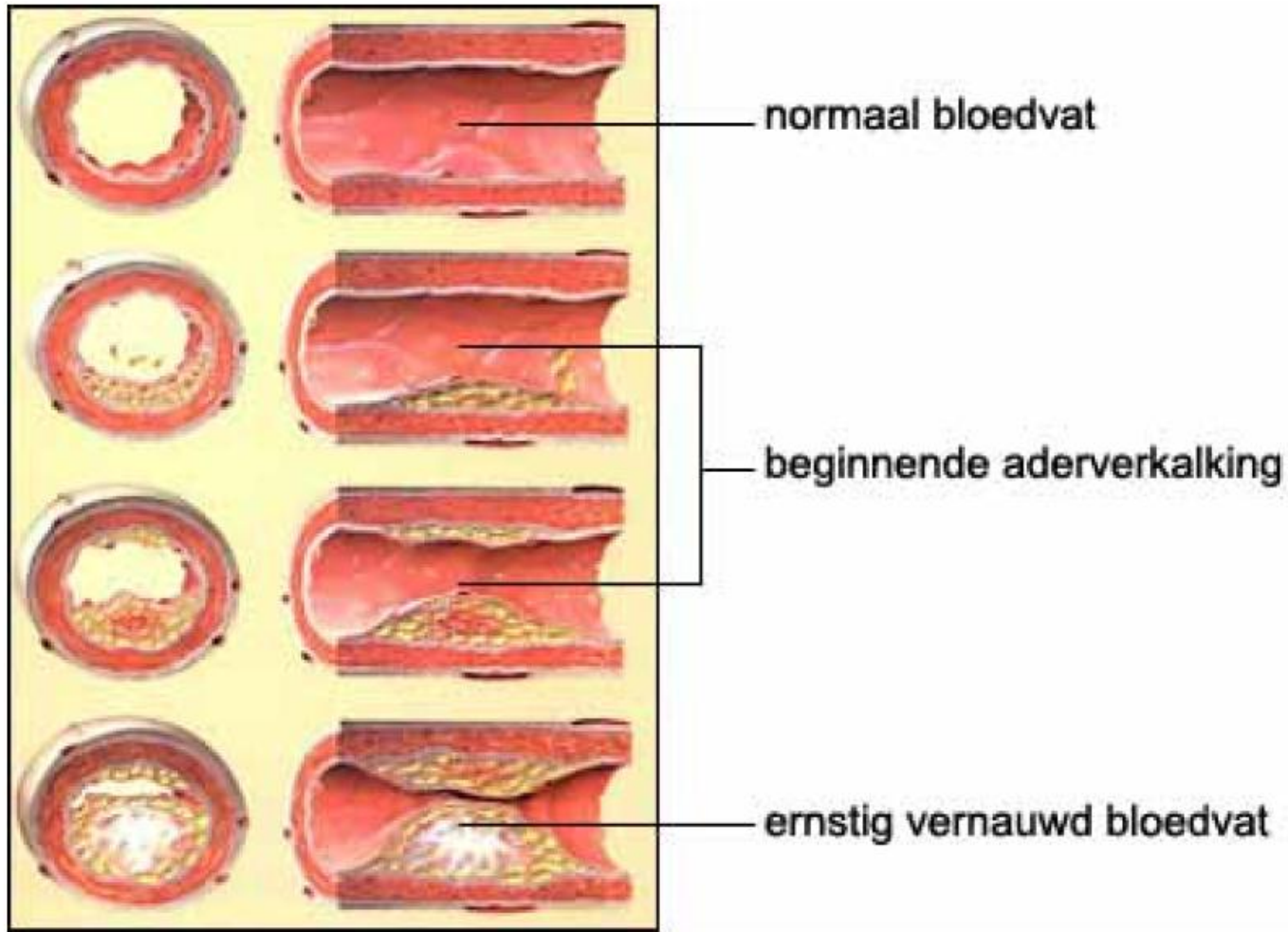
Aderverkalking I

- Geleidelijke vernauwing van de slagaders
- In het begin meestal geen klachten omdat de vernauwing nog gering is
- Oorzaak merendeel van de hart- en vaatziekten
 - Hartinfarct
 - Beroerte
 - Etalage benen

Oorzaken aderverkalking?

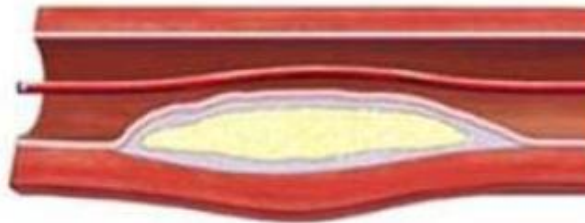
- Roken
- Verhoogde bloeddruk
- Overgewicht
- Suikerziekte
- Cholesterol
 - Onmisbaar voor het lichaam
 - Teveel geeft echter aderverkalking
 - “Slechte” cholesterol
- HDL-cholesterol
 - “Goede” cholesterol
 - Gaat aderverkalking tegen

Aderverkalking II



Aderverkalking III

Plaque met
fibreuze kap



Plaque scheurt en inhoud komt
vrij in het bloedvat

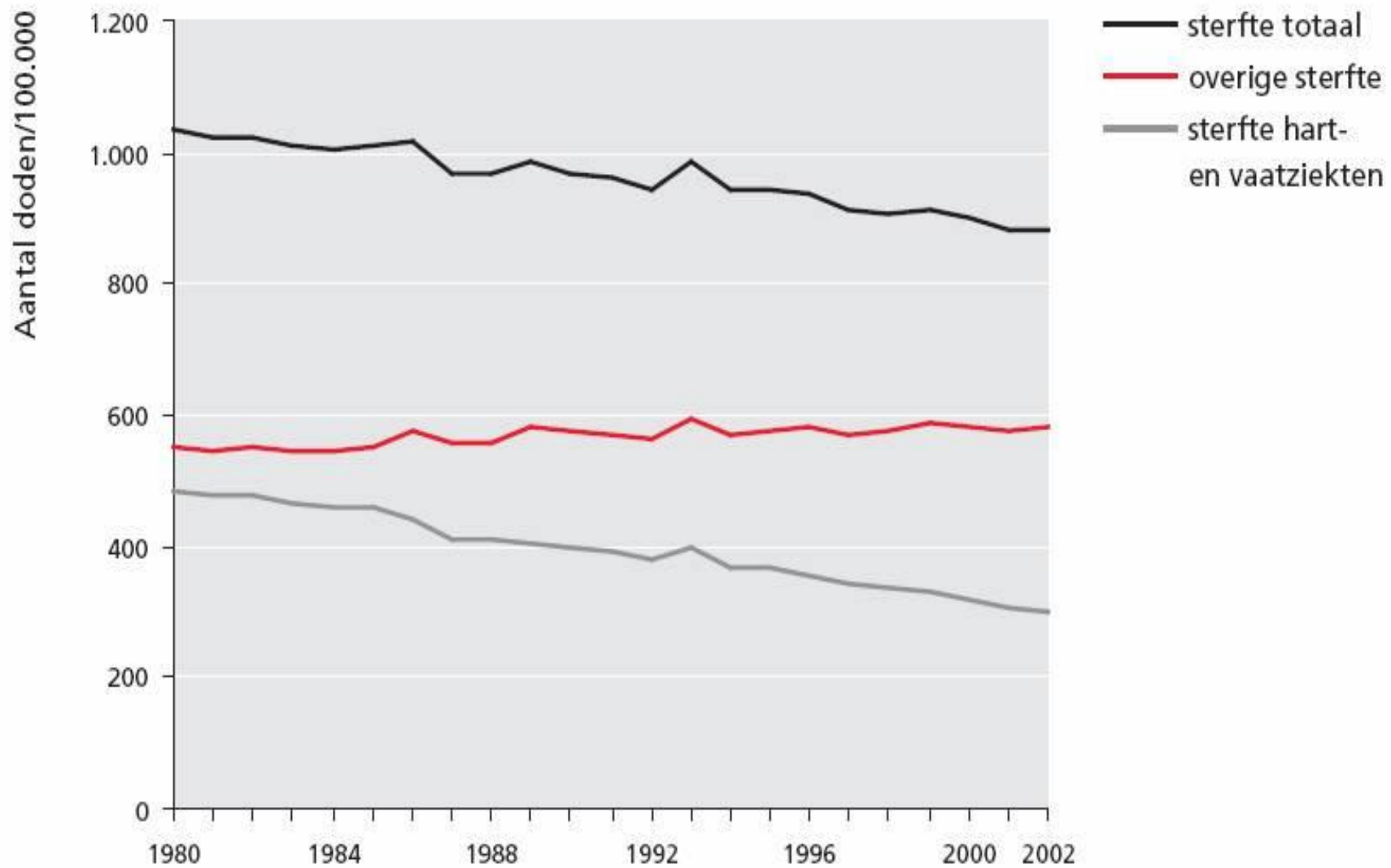


Bloedprop wordt gevormd en
blokkeert de zuurstoftoevoer



Sterfte bij RA

- Verhoogde totale mortaliteit
- Verkorte levensverwachting: 4 - 18 jaar
- Zowel bij mannen als vrouwen
- Meeste studies: geen afname in laatste decennia



Bron: CBS.

Doodsoorzaken

- Infecties
- Lymfklierkanker
- Maag-darmziekten
- **Cardiovasculaire ziekten**
 - belangrijkste doodsoorzaak
 - RA-patiënt: 1,5 – 2 x verhoogd t.o.v. de algemene bevolking

Niet-fatale hart- en vaatziekten

- Weinig studies
- Aanwijzingen voor toename
 - Hartinfarct
 - Beroerte
 - Etalagebenen
- Duidelijke trend, maar meer gegevens noodzakelijk



Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease; a cross-sectional study, the CARRÉ Investigation

V P van Halm, M J L Peters, A E Voskuyl, M Boers, W F Lems, M Visser, C D A Stehouwer, A M W Spijkerman, J M Dekker, G Nijpels, R J Heine, L M Bouter, Y M Smulders, B A C Dijkmans and M T Nurmohamed

Ann Rheum Dis 2009;68;1395-1400; originally published online 12 Aug 2008;
doi:10.1136/ard.2008.094151

CARRÉ-onderzoek

- Volgonderzoek
- Bestaande en nieuwe hart- en vaatziekten (HVZ)
- Risicofactoren voor HVZ
- 353 RA-patiënten
- Leeftijd: 50 – 75 jaar
- Ziekte duur tot 12 jaar
- Gestart in 2001
- Vergeleken met gezonde bevolking en patiënten met suikerziekte (diabetes)

Resultaten I

hart- en vaatziekten

- Algemene bevolking 5%
- Patiënten met diabetes 12%
- Patiënten met RA 13%!!

Resultaten II

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten

- Patiënten met RA
 - Vaker verhoogde bloeddruk
 - Vaker roken
 - Vaker cholesterolverlagers

Table 1 Comparison of RA with DM2 and controls of the Hoorn study

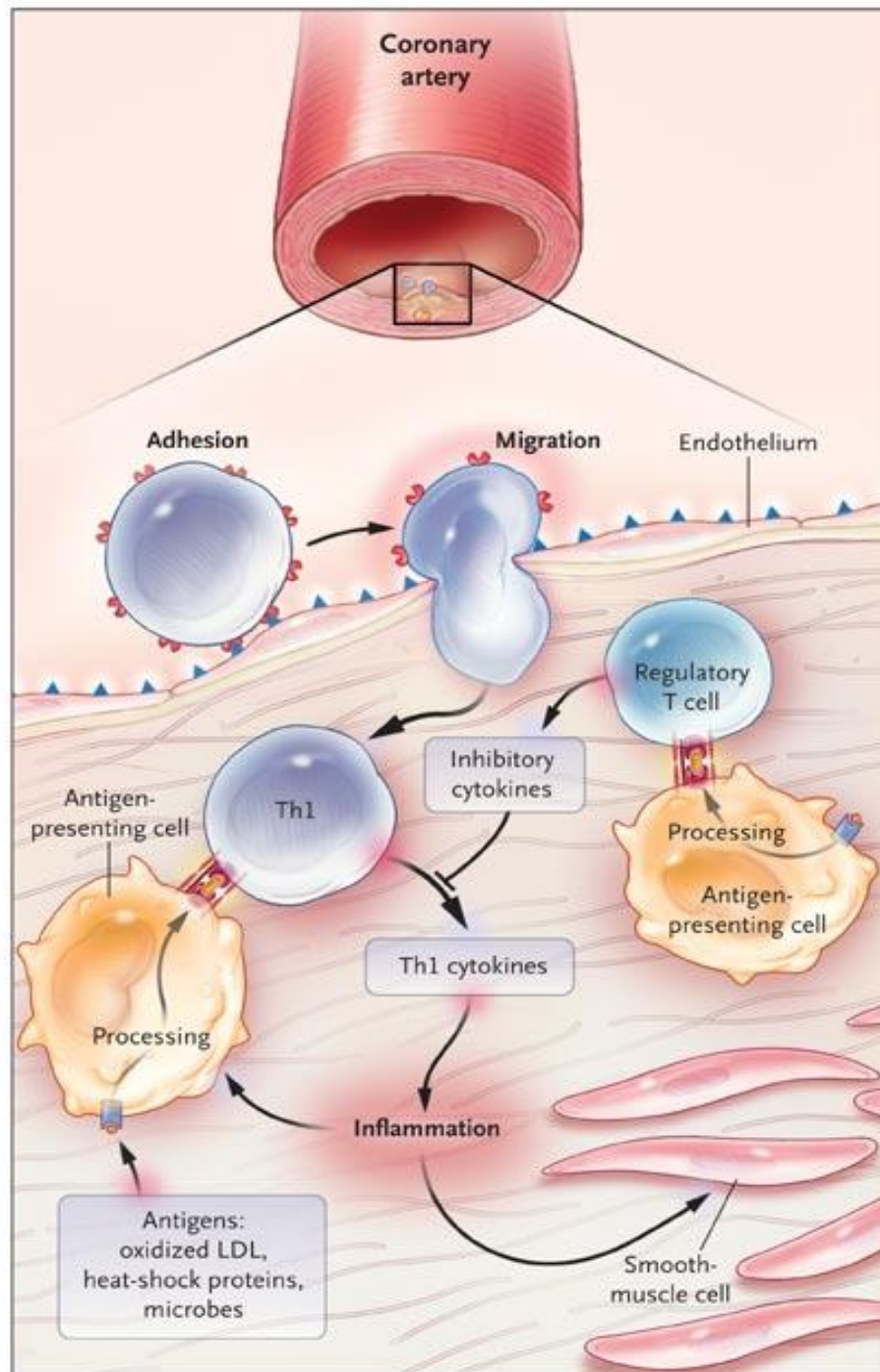
Groups	Hoorn study		CARRÉ study
	Non-diabetic controls	DM2	RA
Number	258	194	294
Demographic variables			
Age (years)	63 (7)	66 (7)*	63 (7)
Female (%)	49	45	65*
Cardiovascular disease, N (%)			
Coronary artery disease, n (%)	13 (5.0%)	24 (12.4%)*	38 (12.9%)*
Cerebral arterial disease, n (%)	10 (3.9%)	11 (5.7%)	23 (7.8%)*
Peripheral arterial disease, n (%)	2 (0.8%)	7 (3.6%)*	13 (4.4%)*
Cardiovascular risk factors			
Systolic blood pressure (mm Hg)	133 (18)	144 (19)*	141 (20)*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81 (10)	83 (10)*	81 (9)
Antihypertensive drugs (%)	17	41*	24
Hypertension (%)	38	76*	57*
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	92 (15)	92 (26)	88 (16)*
Cockcroft-Gault (ml/min)	71 (16)	76 (18) *	74 (19)
Waist circumference (cm)	90 (10)	99 (11)*	92 (13)
Hip circumference (cm)	101 (7)	104 (8)*	104 (10)*
Waist:hip ratio	0.89 (0.08)	0.95 (0.08)*	0.88 (0.08)
Weight (kg)	74 (11)	80 (12)*	75 (14)
Height (cm)	169 (9)	167 (9)	168 (9)
BMI (kg/m^2)	26 (3)	29 (4)*	26 (5)
Total cholesterol (mmol/l)	6.6 (1.2)	6.5 (1.3)	5.8 (1.1)*
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 (0.4)	1.1 (0.3)*	1.5 (0.5)*
LDL cholesterol (mmol/l)	4.6 (1.0)	4.3 (1.1)*	3.7 (1.0)*
Triglycerides (mmol/l)	1.5 (1.0–1.8)	2.0 (1.4–2.8)*	1.3 (1.0–1.8)
Statins (%)	1	2	11*
Smoking			
Never (%)	35	39	21*
Former smoker (%)	35	36	47*
Current smoker (%)	30	25	32*
CRP (mg/l)	1 (1–3)	2 (1–4)*	6 (3–18)*

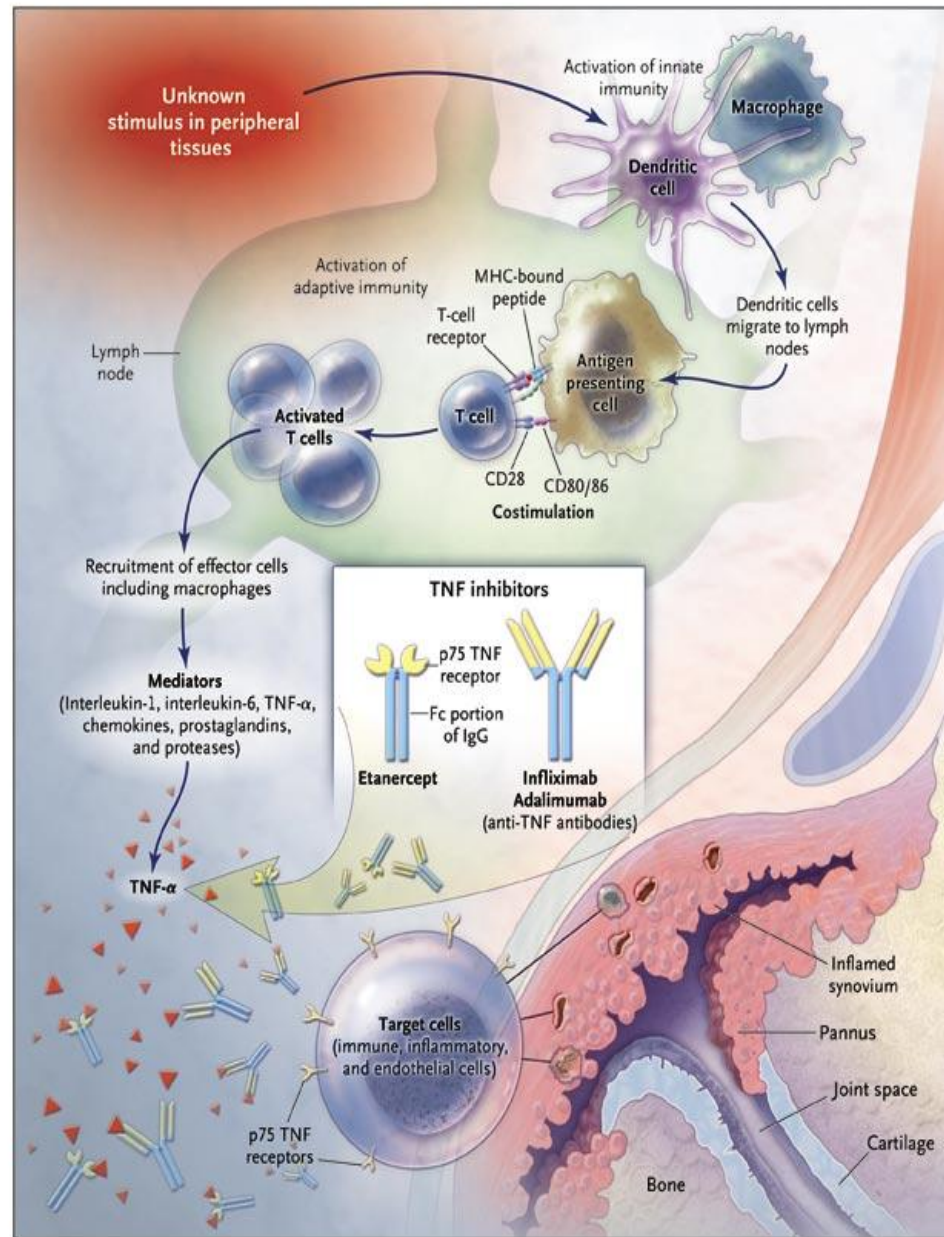
Risico op hart- en vaatziekten bij RA

- Toegenomen bij RA
 - CARRÉ-onderzoek^{*,**}
 - Verdubbeld t.o.v. de algemene bevolking
 - Vergelijkbaar met type 2 diabetes (suikerziekte)
 - Grotendeels niet verklaard door risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Oorzaak verhoogd HVZ risico bij RA?

- Slechts ten dele verklaard door cardiovasculaire risicofactoren
- Atherosclerose = ontstekingsziekte
- RA = ontstekingsziekte
- Ontsteking bij RA => bevordert atherosclerose





Anno 2012

- Reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew en artritis psoriatica zijn nieuwe, onafhankelijke, cardiovasculaire risicofactoren
- Cardiovasculair risicomanagement

Cardiovasculair risicomanagement


- Cardiovasculair risicoprofiel
 - Bepalen van bloeddruk, vetspectrum, etc
- Bepaling van het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten met tabel


Tabel 2. Risicotabel. 10-jaarskans op ziekte en sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ.


SBD	Vrouwen					Leeftijd	Mannen														
	Niet-rookster		Rookster				Niet roker		Roker												
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	Ratio Totaal cholesterol/HDL						Ratio Totaal cholesterol/HDL														

Cardiovasculair risicomangement

- “algemene populatie” en RA

 Leefstijladviezen, doorgaans geen medicamenteuze behandeling

 Leefstijladviezen, overweeg medicamenteuze behandeling bij aanvullende risicofactoren

 Leefstijladviezen, meestal medicamenteuze behandeling

Het risico bij patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen

- Leefstijladviezen
- Behandeling met bloeddruk en/of cholesterol verlagere alleen als:
 - 10-jaars HVZ-risico $\geq 20\%$ fatale/niet-fatale HVZ
- Voor RA (en suikerziekte): + 15 jaar!

Leefstijladviezen

Roken

- Mensen met RA roken meer dan algemene bevolking
- Roken verhoogt kans op krijgen van RA
- Roken is slecht voor de bloeddruk en beschadigt de vaatwand
- Stoppen met roken vermindert kans op hart- en vaatziekten en overlijden op alle leeftijden zeer snel (binnen 1 jaar 40%)
- Roken vermindert werkzaamheid medicatie

Stoppen met roken

- Conditie verbetert
- Lagere bloeddruk
- Slechte cholesterol daalt en goede cholesterol stijgt
- Minder hoesten en minder luchtwegontstekingen
- Minder kans op (long) kanker
- Minder botontkalking
- Beter effect van medicijnen tegen reuma
- Betere geur en smaak
- Beter herstel na operaties
- Beter voor de huid

Lichamelijke activiteit

- Dagelijkse aanbevolen hoeveelheid (matig intensief) bewegen = half uur per dag (30 minuten)
- Verhoogd het goede cholesterol (HDL)
- Verbeterde conditie (van hart/bloedvaten/longen)
- Gaat overgewicht tegen
- Gaat botontkalking tegen
- Gaat depressie/somberheid tegen
- Goed voor de stoelgang
- Gunstig effect op suikerziekte

Verhoogde bloeddruk (hypertensie)

- Als bloeddruk (bovendruk) > 140 mmHg:
 - risico op beroerte 5 keer verhoogd
 - risico op hartaanval 3 keer verhoogd
- Streefwaarde is bovendruk < 140 mmHg



Wat te doen aan het verhoogde risico?

- Ontsteking (reuma activiteit) minimaliseren
 - Reumatoloog
- Gezonde leefstijl
 - Uzelf
- Screening op hart- en vaatziekten
risicofactoren
 - Protocollair

CV-RM bij RA patiënten*

Jan van Breemen Instituut | Reade ism VUmc

- Samenwerkingsverband
 - Reumapatiëntenbond
 - Huisartsen
 - Reumatologen
 - Internisten/Vasculair Geneeskundigen
 - Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
- Mede mogelijk gemaakt door
 - Reumafonds
 - Ziektekostenverzekeraars

*drs. Inge van den Oever, arts-ass. reumatologie

Wat wordt er jaarlijks gecheckt?

- Eetgewoonten
- Medicijngebruik
- Lichamelijke activiteit
- Roken/alcoholgebruik
- Bloeddruk, pols, hartfilmpje (ECG)
- Bloedonderzoek: cholesterolwaarden, bloedsuikerwaarde, schildklierfunctie, nierfunctie, leverfunctie, ontstekingswaarden,
- Eiwitgehalte in de urine

Tabel 2. Risicotabel. 10-jaarskans op ziekte en sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ.

SBD	Vrouwen					Leeftijd	Mannen														
	Niet-rookster		Rookster				Niet roker		Roker												
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	Ratio Totaal cholesterol/HDL						Ratio Totaal cholesterol/HDL														

Na 1 en 2 jaar

- Nieuwe risicoschatting
- Verbeterd?
- Nieuwe hart- en vaatziekten?
- Patiënten
 - Daadwerkelijk gestopt met roken
 - Dieet aangepast?
 - Medicatiecontrole
 - Etc, etc,
- Drs Inge van den Oever, arts-onderzoeker reumatologie

Conclusies & Take Home Messages

- Anno 2012 HVZ belangrijkste comorbiditeit bij RA
- Het risico op hart- en vaatziekten bij RA
 - verdubbeld t.o.v. algemene bevolking
 - vergelijkbaar met suikerziekte
- Belangrijke oorzaak is de ontsteking → bevordert aderverkalking
- RA = een nieuwe risicofactor voor hart- en vaatziekten
- Screening op risicofactoren voor hart- en vaatziekten (bloeddruk, cholesterol) onontbeerlijk
- Dus stel dit aan de orde bij uw huisarts of reumatoloog