

# Nederlandse samenvatting



## Introductie

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuun ziekte waardoor er ontstekingen in meerdere gewrichten (artritis) kunnen ontstaan. Het is gebleken dat patiënten met RA een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten wat inhoudt dat deze patiënten vaker dan normaal een myocardinfarct (hartinfarct), een beroerte of perifere vaatlijden (etalage-benen) ontwikkelen. Nu het verhoogde cardiovasculaire (CV) risico in RA meermalen is aangetoond, is het belangrijk om de factoren die dit risico in RA patiënten bepalen in kaart te brengen. De ontwikkeling van hart- en vaatziekten begint o.a. met atherosclerose (aderverkalking), waardoor de slagaders dichtslibben. De ontwikkeling van atherosclerose is deels een inflammatoir (ontstekings) proces, waardoor het voor de hand ligt te denken dat de chronische ontsteking die bij RA patiënten aanwezig is de veroorzaker van het verhoogde CV risico is. Toch kunnen we hiermee niet volledig het verhoogde CV risico verklaren. De zogenoemde traditionele CV risicofactoren zoals hypertensie (hoge bloeddruk), hypercholesterolemie (verhoogd cholesterol), diabetes mellitus (suikerziekte), overgewicht en roken, zijn ook bij RA patiënten aanwezig. Deze risicofactoren lijken zich niet hetzelfde te gedragen als in de algemene populatie. Ondergewicht, zich uitend in een body mass index (BMI) van  $<20\text{kg/m}^2$ , is in RA patiënten bijvoorbeeld, in tegenstelling tot de algemene populatie, geassocieerd met een verhoogde CV mortaliteit. Over de jaren heen is er een betere en striktere behandeling voor de reumatische gewrichtsontstekingen ontwikkeld wat leidt tot minder inflammatie. Dit zou theoretisch kunnen leiden tot een vermindering van het CV risico. Tot op heden is dit echter nog niet aangetoond.

Het is niet bekend wat de lange termijn effecten zijn van een strikte, geprotocolleerde behandeling van de traditionele CV risicofactoren op de uiteindelijke ontwikkeling van hart- en vaatziekten bij patiënten met RA. Zolang de risicofactoren niet goed in kaart gebracht zijn, is het lastig een adequaat CV risico predictiemodel te ontwikkelen voor patiënten met RA. Tot op heden wordt voor RA geadviseerd om bestaande CV risico predictiemodellen (SCORE of Framingham) te gebruiken en deze aan te passen voor RA. Hiervoor bestaan meerdere voorstellen, bijvoorbeeld door het berekende risico met 1.5 te vermenigvuldigen of door 15 levensjaren bovenop de werkelijke leeftijd van de patiënt te tellen. Ondanks dat iedereen zich realiseert dat dit geen nauwkeurige inschatting van het risico geeft, is er tot op heden geen betere manier gevonden.

In **Hoofdstuk 2** wordt het reeds bestaande bewijs en laatste inzichten rondom het verhoogd CV risico in RA besproken. In het verdere proefschrift worden de prevalentie van traditionele cardiovasculaire risicofactoren, de behandeling van deze factoren en het effect op atherosclerose in RA beschreven. Al deze bevindingen zijn gebaseerd op de FRANCIS studie, een studie die speciaal hiervoor is opgezet door de afdelingen Reumatologie en Vasculaire Geneeskunde binnen het Franciscus Gasthuis.

**Globale doelen van het proefschrift:**

1. Bepalen wat de impact van traditionele CV risicofactoren zoals hypertensie en hypercholesterolemie is op het CV risico en atherosclerose bij RA patiënten, die niet bekend zijn met hart- en vaatziekten of met diabetes.
2. Bepalen wat patiënten zelf denken over hun therapietrouw ten aanzien van gegeven adviezen om hun CV risico te verminderen.
3. Onderzoeken of er bij RA patiënten sprake is van een postprandiale hyperlipidemie (een sterke verhoging van vetzuren na een maaltijd), een mogelijke, nog onbekende risicofactor in RA.

**Onderbehandeling van hypertensie en hypercholesterolemie in RA**

In **Hoofdstuk 3** wordt de aanwezigheid van traditionele CV risicofactoren beschreven. Zoals reeds eerder gepubliceerd was, vonden wij ook een hoge prevalentie (vóórkomen) van traditionele CV risicofactoren. De exacte prevalentie hangt af van de gehanteerde afkapwaarden, namelijk wat een acceptabele bloeddruk of LDL-cholesterolwaarde is en die hangt weer af van de à priori kans op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Zo is het advies om naar een LDL-cholesterol van  $\leq 2.5$  mmol/l te streven bij patiënten met een CV risico van  $>10\%$  binnen 10 jaar. Als het risico lager is, is behandeling niet noodzakelijk en is er dus in strikte zin geen sprake van hypercholesterolemie. Wij vonden dat er bij 84% van die patiënten ( $n=172$ ) sprake was van een LDL-cholesterol  $>2.5$  mmol/L. Wanneer we keken naar de bloeddruk had 32% van de patiënten ( $n=72$ ) met een CV risico  $\geq 10\%$  een systolische bloeddruk boven de gestelde grens van 140mmHg. De oorzaken voor deze hoge aantallen is tweeërlei. Veel patiënten met hypertensie en/of hypercholesterolemie worden niet herkend en daardoor niet behandeld. Wanneer RA patiënten wel behandeld worden, bleken zij in de meerderheid van de gevallen niet de streefwaardes zoals in richtlijnen zijn vastgelegd te halen, wat duidt op onderbehandeling. Deze feiten vragen om een betere screening en behandeling van traditionele CV risicofactoren bij RA patiënten. Door het gebruik van een CV risico predictiemodel is het gemakkelijker te bepalen welke patiënten wel en welke patiënten niet in aanmerking komen voor verdere medicamenteuze therapie. Omdat, zoals hierboven beschreven, een goed werkend CV risico predictiemodel specifiek voor RA patiënten nog niet voor handen is, moet er gebruik worden gemaakt van de voorgestelde aanpassingen van bestaande modellen.

## Therapietrouw ten aanzien van cardiovasculaire preventie in RA

Wanneer we patiënten meer medicatie voorschrijven en leefstijladviezen geven is het altijd de vraag of deze adviezen opgevolgd worden en wat patiënten hiervan vinden. In **Hoofdstuk 4** werd de visie van RA patiënten ten aanzien van de gegeven adviezen om hun CV risico te verminderen onderzocht door middel van een vragenlijstonderzoek. Alle RA patiënten uit de strikte CV risico reductiegroep binnen de FRANCIS studie kregen een vragenlijst. Deze vragenlijst bestond uit een eerste deel, met algemene vragen ten aanzien van het opvolgen van de gegeven adviezen, en een tweede deel waarin elk advies apart werd ondervraagd. Hieruit bleek dat patiënten het, in het algemeen, niet lastig vonden om de gegeven adviezen op te volgen. In totaal gaf 75% van de ondervraagden aan het gemakkelijk te vinden wat de dokter hen aanraadde. Wanneer specifiek werd ingegaan op de afzonderlijke adviezen bleken er echter grote verschillen afhankelijk van het gegeven advies. Het advies een speciaal dieet te volgen werd door 68% gevolgd, echter het advies om aan meer lichaamsbeweging te doen werd slechts in 56% van de RA patiënten opgevolgd. Medicamenteuze therapie leek goed te worden nagevolgd. De overgrote meerderheid (90%) gaf aan de tabletten die voorgeschreven werden ook in te nemen. Opvallend was dat RA patiënten hun CV risico veel lager inschatten dan het daadwerkelijk berekende CV risico. Mogelijk dat dit verschil van inzicht ook bijdraagt aan de relatief lage terapietrouw wat betreft leefstijladviezen.

## Factoren van invloed op subklinische atherosclerose in RA

In **Hoofdstuk 5** werden de baseline data van de FRANCIS studie samengevoegd met data van controle patiënten uit een observationele studie binnen dezelfde afdeling Vasculaire geneeskunde. Deze controle patiënten waren ook patiënten zonder hart- en vaatziekten of diabetes mellitus, maar in tegenstelling tot de RA patiënten van de FRANCIS hadden de controle patiënten geen RA. De mate van subklinische atherosclerose, dat wil zeggen de aanwezigheid van atherosclerose zonder dat het al tot klachten leidt, werd gemeten met behulp van echografie. Hiermee werd dan de dikte van de intima en de media (onderdelen van de vaatwand) van de carotiden (halsslagaders) gemeten, wat wordt uitgedrukt als de intima media dikte (IMT). Vergeleken werd tussen RA en controle patiënten welke factoren geassocieerd waren met de IMT. In tegenstelling tot wat verschillende malen in de literatuur is gepubliceerd, vonden wij geen verschil in IMT tussen de RA patiënten en de controle patiënten. De gemiddelde IMT van de RA patiënten was  $0.556 \pm 0.120$  mm, wat beschouwd mag worden als een normale IMT. Vervolgens hebben wij door middel van regressie analyse onderzocht welke parameters bijdroegen aan de hoogte van de IMT. Dit bleek voor beide groepen verschillend. Bij de

controlegroep was roken geassocieerd met IMT, terwijl dit bij RA patiënten niet zo was. Voor de systolische bloeddruk (de bovendruk) was dit andersom. Deze was bij RA patiënten geassocieerd met de IMT en bij controle patiënten niet. Wat wel bij beide groepen duidelijk naar voren kwam was dat de leeftijd de belangrijkste voorspeller bleek bij de ontwikkeling van subklinische atherosclerose. Hiermee lijken zowel de bloeddruk als de leeftijd een sterke bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten binnen RA.

## Verhoogd aantal circulerende chylomicronen in RA

Omdat tot op heden de exacte spelers in het veld van hart- en vaatziekten bij RA patiënten nog niet geheel bekend is, beschreven wij in **Hoofdstuk 6** een potentiële CV risicofactor, namelijk apolipoproteïne (apo) B48. Iedere keer als we eten worden cholesterol en vetzuren vanuit de darm afgegeven via de lymfe aan het bloed middels water (of in bloed) oplosbare partikels genaamd chylomicronen. Iedere afzonderlijke chylomicron heeft precies één apo B48 als structureiwit. Door apo B48 in het bloed te meten kan een indruk verkregen worden van de hoeveelheid circulerende chylomicronen. Het bijzondere van chylomicronen is dat zij een ontstekingsreactie in de bloedbaan veroorzaken iedere keer wanneer wij eten, maar andersom kunnen chylomicronen bij inflammatie ook weer vaker verhoogd zijn. Chylomicronen induceren atherosclerose via directe afgifte van cholesterol in de vaatwand in combinatie met het induceren van een lokale ontstekingsreactie. Tot op heden was niet bekend of het metabolisme van chylomicronen gestoord was in RA als mogelijke verklaring voor het verhoogde CV risico.

We hebben het apo B48 gemeten in de nuchtere toestand bij alle RA patiënten die deelnamen aan de FRANCIS studie. Wij vonden dat apo B48 in RA patiënten sterk verhoogd was, hoger dan eerder gerapporteerde waardes bij gezonde vrijwilligers of patiënten die reeds bekend waren met hart- en vaatziekten. Dit was extra bijzonder aangezien de triglyceriden (vetzuren) welke getransporteerd worden door chylomicronen, juist niet verhoogd waren in RA patiënten. Dit betekent dat er in RA patiënten relatief veel chylomicronen, maar met een geringe hoeveelheid triglyceriden en dus kleinere diameter, circuleren in de bloedbaan. Mogelijk dat dit zou kunnen passen bij een vertraagde opruiming van de chylomicronen, terwijl de verwerking van de triglyceriden in de postprandiale staat wel goede doorgang vindt. RA patiënten die positief waren voor reumafactoren (reumafactor en anti-CCP) bleken ook een hoger apo B48 te hebben. Het verhoogd aantal circulerende chylomicronen in RA kan dus een extra verklaring zijn voor het verhoogde CV risico in RA.

## Effect van strikte primaire CV preventie na 2 jaar

We weten nu dat het CV risico verhoogd is bij RA patiënten en dat hypercholesterolemie en hypertensie hiervoor belangrijke factoren zijn. Wat de effecten zijn van een gestructureerde, strenge behandelwijze van de traditionele CV risicofactoren op het uiteindelijke risico op hart- en vaatziekten en het effect op subklinische atherosclerose is onduidelijk. Het primaire doel van de FRANCIS studie is om deze vraag te beantwoorden. In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten van strikte CV preventieve maatregelen versus standaard behandeling na twee jaar follow-up gepresenteerd. In beide groepen bleek dat het LDL-cholesterol na twee jaar significant lager was dan bij start van de studie. De daling was echter 2.7 keer groter voor de strikt behandelde groep. Voor bloeddruk bleek er alleen een significante daling te zijn in de strikt behandelde groep en niet in de standaard groep. Verder werd duidelijk dat de RA patiënten in de strikte groep duidelijk meer cholesterolverlagende medicatie kregen voorgeschreven (41 patiënten vs. 8 patiënten in de standaard groep). Voor bloeddrukverlagende medicatie was dit minder duidelijk.

## Conclusie

Na 2 jaar FRANCIS onderzoek is gebleken dat traditionele CV risicofactoren zoals hypertensie en hypercholesterolemie veel voorkomen bij RA patiënten en (meer) aandacht verdienen. 2 jaar geprotocolleerde strikte CV leidde tot een grotere bloeddrukverlaging en verlaging van het cholesterol. Een belangrijke nieuwe vraag is opgekomen, namelijk waarom het chylomicronen metabolisme in RA gestoord is en wat het belang hiervan is. Tot slot moeten we als arts nooit vergeten dat ook de patiënt zijn eigen gevoel en overtuigingen heeft. Dit resulteert niet altijd in het gewenste gedrag vanuit de arts gezien. De perceptie van de patiënt moet daarom nooit uit het oog verloren worden.