

VU Research Portal

The decline of NSAID gastropathy in rheumatoid arthritis

Steen, K.S.S.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Steen, K. S. S. (2010). *The decline of NSAID gastropathy in rheumatoid arthritis*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

De daling van NSAID gastropathie
bij reumatoïde artritis

Nederlandse Samenvatting en
Discussie

11



Reumatische aandoeningen worden gekenmerkt door chronische ontsteking (inflammatie) van verschillende gewrichten, bijvoorbeeld chronische gewrichtsreuma (reumatoïde artritis, afgekort RA). De gewrichtsontsteking gaat gepaard met pijn en stijfheid, en kan op den duur tot schade aan het gewricht leiden. De behandeling van de patiënt met een reumatische inflammatoire aandoening is gericht op het verminderen van de ontsteking en bestaat uit kortwerkende 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAIDs) en tweedelijns antireumatische geneesmiddelen, DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) en biologicals (middelen die gericht zijn tegen eiwitten van het afweersysteem). NSAIDs bestrijden de klachten, maar kunnen geen gewrichtsschade voorkomen, in tegenstelling tot DMARDs en biologicals. De behandeling van patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen was vroeger beperkt tot één DMARD tegelijk. Tegenwoordig is de behandeling 'agressiever': in het begin van de ziekte wordt met DMARDs gestart en bovendien worden combinaties van DMARDs gebruikt. Deze 'agressievere' behandeling gaat wellicht gepaard met het minder voorschrijven van NSAIDs bij RA (dit proefschrift). Echter door de grote hoeveelheid voorschriften van NSAIDs door huisartsen, niet-reumatologen en 'over-the-counter' gebruik (vrij verkrijgbaar bij de drogist en apotheek), is het gebruik van NSAIDs nog steeds aanzienlijk.

NSAIDs zijn geneesmiddelen met een pijnstillende (analgetische) en ontstekingsremmende (anti-inflammatoire) werking. NSAID gebruik kan gepaard gaan met bijwerkingen, onder andere in het bovenste deel van de tractus digestivus, de zogeheten NSAID-gastropathie [1]. Dit omvat een scala van gastro-intestinale (GI) klachten (dyspepsie), zweren aan maag en twaalf-vingerige darm (GI-ulcera) en complicaties van ulcera (bloedingen en perforaties). Begin jaren negentig van de vorige eeuw ontwikkelde 20% van de NSAID gebruikers een GI-ulcus, en één op de tien ulcera leidde tot een complicatie. Door het destijds veelvuldige gebruik van NSAIDs, zorgde NSAID-gastropathie voor aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.

Over NSAID-gastropathie verschenen veel publicaties. Risico-inschatting op NSAID-gastropathie bleek van groot belang bij het voorschrijven van NSAIDs. Ook werd duidelijk welke preventieve strategieën bij patiënten met een hoog risico op NSAID-gastropathie mogelijk waren. Risicofactoren op NSAID-gastropathie zijn hogere leeftijd en GI-ulcus in de voorgeschiedenis, hoge dosis NSAIDs, meerdere NSAIDs tegelijk, co-morbiditeit (zoals RA), gelijktijdig gebruik van prednison, antistolling of specifieke serotonineheropname remmers (antidepressiva) en infectie met *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2-8]. De belangrijkste risicofactoren op NSAID-gastropathie zijn hogere leeftijd en GI-ulcus in de voorgeschiedenis [2].

De preventie van NSAID-gastropathie bij patiënten met een verhoogd risico hierop kan de volgende mogelijke maatregelen omvatten:

- 1) Het gelijktijdig voorschrijven van een prostaglandineanaloog [9]. NSAIDs zijn geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen. Het prostaglandine in de maag wordt verantwoordelijk gehouden voor het in stand houden van de maagwand. Als de prostaglandinen geremd worden treedt er maagschade op. Een prostaglandineanaloog kan de maagschade voorkomen;
 - 2) Het toepassen van selectieve NSAIDs, de zogeheten cyclo-oxygenase-2-selectieve geneesmiddelen (COXIBs) [10,11]. NSAIDs zijn remmers van de prostaglandinesynthese via het enzym cyclo-oxygenase (COX). Er zijn twee COX iso-enzymen: COX-1 en COX-2. Remming van COX-1 wordt verantwoordelijk gehouden voor de bijwerkingen op de tractus digestivus en remming van COX-2 voor de afname van de ontsteking. COXIBs zijn geneesmiddelen die selectief COX-2 remmen en in principe dezelfde werking als NSAIDs hebben [10,11];
 - 3) De toevoeging van een maagbeschermer (een protonpompremmer [12,13] of hoge dosis H2-receptor antagonisten [14]);
- of 4) De behandeling (eradicatie met twee antibiotica en een maagbeschermer) van *H. pylori*-infectie [15-17].

De verschillende strategieën en kosten voor de preventie van NSAID-gastropathie zijn beschreven in **Hoofdstuk 2**. Ten tijde van het onderzoek waren COXIBs (nog) niet beschikbaar op de Nederlandse markt en was het effect van eradicatie van *H. pylori* als preventieve maatregel voor NSAID-gastropathie nog niet bekend. Het toevoegen van een protonpompremmer was de eerste keus in de preventie van NSAID-gastropathie bij patiënten met een verhoogd risico op NSAID-gastropathie [12,13]. Het voorschrijven van een prostaglandineanaloog (misoprostol) was een goed alternatief [9]. Misoprostol, vooral toegepast in hogere doseringen, geeft echter meer bijwerkingen dan een protonpompremmer [12].

Met behulp van een vragenlijst onderzochten wij de mening van reumatologen over NSAID gastropathie. De resultaten hiervan worden beschreven in **Hoofdstuk 3**. In september 1997 werden op de najaarsdagen van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie 137 vragenlijsten uitgedeeld, waarvan er 98 (72%) werden ingevuld en geretourneerd. De belangrijkste risicofactoren op NSAID-gastropathie werden door de reumatologen en de reumatologen in opleiding herkend, namelijk hoge leeftijd (95%) en GI-ulcus of complicatie van ulcus in de voorgeschiedenis (100%). De meerderheid van de reumatologen (n=89, 90%) schreef destijds protonpompremmers, lage én hoge dosis H2-receptor antagonisten en prostaglandineanalogen voor ter preventie van NSAID-gastropathie.

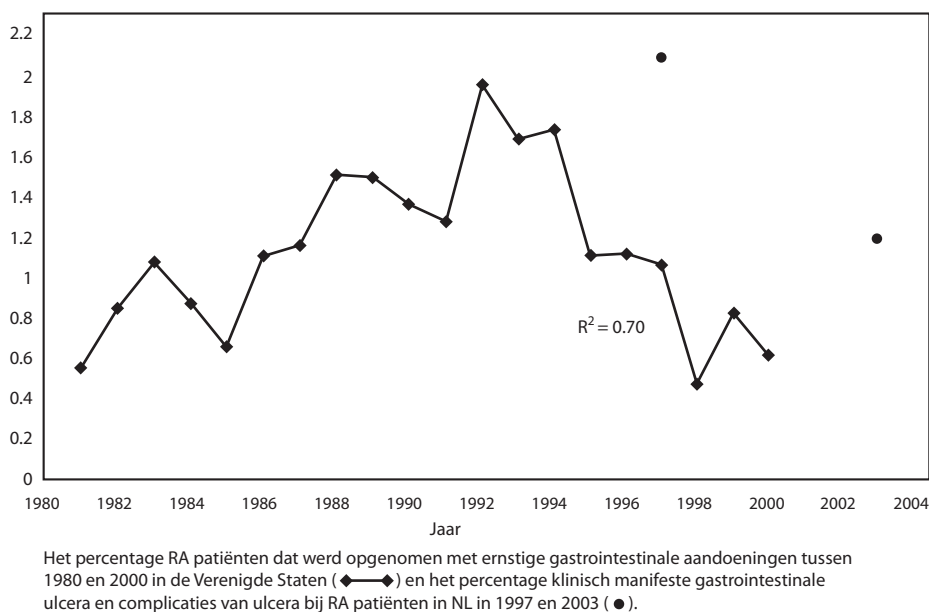
In een poging de frequentie van NSAID-gastropathie te verminderen, besloten reumatologen in Amsterdam, in januari 1997 gastroprotectie, met name met een protonpomp remmer of prostaglandineanalog voor te schrijven aan patiënten met verhoogd risico op NSAID-gastropathie (leeftijd ouder dan 60 jaar en/of GI-ulcus in de voorgeschiedenis). Gedurende deze periode onderzochten wij de incidentie van NSAID-gastropathie bij hoog risico RA patiënten in een cohort studie (**Hoofdstuk 4**). Zeven jaar later, toen COXIBs beschikbaar waren op de Nederlandse markt, werd opnieuw de incidentie van NSAID-gastropathie bij deze patiënten groep onderzocht (**Hoofdstuk 5**).

In 1997 werden alle 2680 RA patiënten van het Jan van Breemen Instituut (JBI) en het Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc) te Amsterdam, gedurende een jaar benaderd door middel van vragenlijsten (elke 4 maanden één vragenlijst). Er werd gevraagd of in de afgelopen 4 maanden een GI-ulcus, bloeding of perforatie is opgetreden. Bovendien wordt naar medicijngebruik en GI-klachten geïnformeerd. Er werden 8040 vragenlijsten verstuurd waarvan er 6458 (80%) werden ingevuld. 1856 RA patiënten retourneerden alle vragenlijsten, van hen gebruikten 1246 patiënten (67%) NSAIDs. De bevinding dat slechts tweederde een NSAID gebruikte was destijds min of meer een verrassing: de verwachting was dat, conform de destijds vigerende richtlijnen, vrijwel alle RA patiënten een NSAID zouden gebruiken. 731 (59%) RA patiënten hadden een hoog risico op NSAID-gastropathie, vanwege een eerder GI-ulcus (n=48), vanwege leeftijd \geq 60 jaar (n=575) of vanwege beide (n=108). De incidentie van klinisch manifeste GI-ulcera en complicaties van ulcera bij hoog risico RA patiënten was in 1997 2,1%. Dit percentage was ten opzichte van andere studies (2-4%) laag, zeker daar het in onze studie RA patiënten met een hoog risico betrof. Opvallend is dat het percentage van 2% overeen komt met het percentage GI-ulcera en complicaties van ulcera in de latere grote COXIB studies [10,11].

De helft van de hoog risico RA patiënten gebruikt naast het NSAID een maagbeschermer. De hoog risico RA patiënten mét gastroprotectie (357 patiënten) hadden vaker GI-ulcera en complicaties van ulcera (n=10) dan de hoog risico RA patiënten zonder gastroprotectie (374 patiënten, n=5). Waarschijnlijk betrof het een 'ernstiger' groep (patiënten met meerdere risicofactoren op NSAID-gastropathie; zo bleken de hoog risico patiënten met gastroprotectie vaker corticosteroiden, DMARDs en cardiovasculaire medicatie te gebruiken hadden ze vaker dyspepsie), en trof de behandelende reumatoloog om die reden gastroprotectieve maatregelen.

Bovenstaande illustreert dat de reumatoloog in de dagelijkse praktijk een zorgvuldig onderscheid lijkt te kunnen maken tussen de patiënt met een hoog en laag risico op NSAID-gastropathie; waarbij de hoog risico patiënt op NSAID-gastropathie een preventieve maatregel krijgt.

Omdat de ontwikkelingen betreffende NSAIDs, COXIBs en protonpompremmers doorgaan en er in de Verenigde Staten een dalende incidentie van NSAID-gastropathie werd waargenomen [18], is in 2003 op vergelijkbare wijze, als beschreven in hoofdstuk 4, de incidentie van NSAID-gastropathie bij RA patiënten in Amsterdam onderzocht en vergeleken met de gegevens uit 1997 (**Hoofdstuk 5**). Er werden 12.500 vragenlijsten verstuurd en 51% (1557 patiënt jaren) werd ingevuld. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 61 jaar en 72% van de patiënten was vrouw. In deze tweede observationele cohort studie blijkt de incidentie van GI ulcera en complicaties van ulcera bij hoog risico RA patiënten gedaald van 2,1% in 1997 naar 1,2% in 2003 (niet-significant verschil, $p=0,3$) (figuur 1). Het gebruik van ‘traditionele’ NSAIDs daalde van 67% in 1997 naar 51% in 2003. COXIBs werden nog niet gebruikt in 1997, in 2003 gebruikten 14% van de RA patiënten COXIBs. In 2003 gebruikte 64% van de hoog risico RA patiënten maagbeschermers, wat significant hoger is dan in 1997, het was toen 49% ($p<0,001$). Het gebruik van de preventieve strategie voor NSAID-gastropathie was gestegen van 49% in 1997 naar 73% in 2003 ($p<0,001$). In 2003 gebruikte 16% van de RA patiënten biologicals en 24% van de RA patiënten combinaties van DMARDs. In 1997 waren er nog geen biologicals op de Nederlandse markt. De bevinding dat het gebruik van NSAIDs in Nederland afneemt, komt overeen met de uitkomsten van de studie verricht in de Verenigde Staten [18]. In figuur 1 staat het percentage RA



Figuur 1: De daling van NSAID-gastropathie in de Verenigde Staten en Nederland

patiënten dat met ernstige gastrointestinale aandoeningen (ernstige gastritis, gastrointestinale ulcera, bloedingen en obstructies) werd opgenomen in het ziekenhuis in de Verenigde Staten van 1980 tot 2000. Hierin zijn de incidentie cijfers van 1997 en 2003 van NSAID gastropathie bij RA in NL ingevoegd. De dalende trend is goed zichtbaar. Waarschijnlijk is dat de daling van NSAID-gastropathie het gevolg is van een betere naleving van de CBO richtlijn 'preventie NSAID-gastropathie' die inmiddels in Nederland geldt, alsmede een betere (agressievere) behandeling van RA, de introductie van COXIBs en minder *H. pylori* infecties.

In de **Hoofdstukken 6 en 7** wordt het onderwerp (eradicatie van) *H. pylori* bij NSAID-gebruik nader belicht.

In 1983 werd de pathogeniciteit van de bacterie *H. pylori* beschreven bij ontsteking van de maag en GI-ulcera [19]. NSAIDs en een infectie met *H. pylori* zijn beide belangrijke factoren in het ontstaan van GI-ulcera. De rol van beide factoren samen bij het ontstaan van een GI-ulcus is onduidelijk [20,21].

Als bij patiënten zonder NSAID-gebruik het GI-ulcus *H. pylori* wordt geëradiceerd, geneest het GI-ulcus praktisch altijd [22]. Het effect van eradicatie wordt ingewikkelder als *H. pylori* positieve patiënten NSAIDs gebruiken. De literatuur laat zowel een voordelig als een nadelig effect van eradicatie van *H. pylori* bij NSAID geassocieerde GI-ulcera zien [15-17].

Allereerst hebben we het voorkomen van *H. pylori* infectie bij deze patiënten groep vastgesteld (**Hoofdstuk 6**). In de westerse wereld is een dalende prevalentie van de infectie met *H. pylori* vastgesteld [23]. In Nederland had in 1990 49% van de gezonde bloeddonoren een *H. pylori* infectie [24].

H. pylori kan worden aangetoond door de aanwezigheid van IgG-antilichamen tegen *H. pylori* in het bloed [25]. In 2000 was 39% van de 1214 patiënten uit ons onderzoek met reumatische aandoeningen en chronisch NSAID gebruik *H. pylori* positief. De prevalentie van *H. pylori*-specifieke IgG-antistoffen steeg met de leeftijd (40-49 jaar: 25%, 50-59 jaar: 39%, 60-69 jaar: 42% en 70-80 jaar: 48%). De dalende prevalentie van *H. pylori* infectie van 49% naar 39% in de Nederlandse bevolking komt overeen met de wereldwijde daling zoals vermeld in de literatuur, onder andere door de verbeterde hygiënische omstandigheden en veelvuldig gebruik van de eradicatie therapie.

Teneinde eradicatie van *H. pylori* als mogelijke preventieve strategie voor NSAID-gastropathie in de dagelijkse (reumatologische) praktijk toe te passen, hebben we een groot multicenter gerandomiseerd dubbelblind onderzoek verricht, de zogeheten **HERA** studie (*Helicobacter* Eradicatie bij RA) (**Hoofdstuk 7**) naar het effect van eradicatie van *H. pylori* op de incidentie van NSAID-gastropathie. Patiënten met reumatische aandoeningen, chronisch NSAID-gebruik

én positieve *H. pylori*-serologie, afkomstig uit reumatologie poliklinieken in Utrecht, Enschede, Arnhem, Heerlen en Amsterdam, werden verdeeld in 2 groepen, de *H. pylori* eradicator groep en de placebo groep (geen eradicator). Patiënten in de eradicator groep kregen een combinatie van 2 antibiotica, amoxicilline en claritromycine, en een maagbeschermer (omeprazol) gedurende 1 week. De placebo groep ontving identiek uitzijnde tabletten, echter zonder de werkzame stoffen. Bij het begin van de studie werden de karakteristieken van de patiënt, de ziekte, en de medicatie verzameld. Drie maanden na de start van de studiemedicatie ondergingen de patiënten een maagonderzoek (gastroscopie) om het aantal beschadigingen (ontstekingen en erosies) en ulcera van de slokdarm (oesophagus), maag en twaalf-vingerige darm (duodenum) te onderzoeken en te beoordelen of er nog een infectie met *H. pylori* aanwezig was. Een patiënt werd 'H. pylori negatief' beschouwd wanneer de kweek op *H. pylori* negatief was en de IgG-antilichamen tegen *H. pylori* in het bloed niet (meer) aantoonbaar waren. Indien een patiënt tijdens de studie dyspepsie (maag- en darmklachten) aangaf werd een gastroscopie verricht wanneer dit klinisch noodzakelijk was; afwijkingen werden klinisch manifeste afwijkingen genoemd.

De belangrijkste uitkomstmaat van de studie was de aanwezigheid van GI-ulcera na 3 maanden. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal klinisch manifeste GI-ulcera, complicaties van ulcera (bloedingen en perforaties), dyspepsie en bijwerkingen van de studiemedicatie.

Tussen mei 2000 en juni 2002 werden 2761 potentiële patiënten gescreend op IgG-antilichamen. 1091 patiënten (40%) waren *H. pylori* positief en uiteindelijk bleken 347 patiënten te voldoen aan de inclusie criteria van de studie. 172 patiënten werden gerandomiseerd in de eradicator groep en 175 patiënten in de placebo groep. De patiëntkenmerken in de twee groepen kwamen overeen. Het betrof vooral vrouwen (60%) en RA patiënten (61%). De gemiddelde leeftijd was 60 jaar. 37 patiënten (11%) hadden ooit een GI-ulcus gehad. De meest gebruikte NSAIDs waren diclofenac (29%), naproxen (18%) en ibuprofen (13%). 48% van de patiënten gebruikte een maagbeschermer in combinatie met een NSAID en 9% van de patiënten gebruikte een COXIB. In totaal was bij 53% van de patiënten een preventieve maatregel voor NSAID-gastropathie toegepast: een maagbeschermer en/of COXIB.

Na 3 maanden werden 6 (4%) GI-ulcera in de eradicator groep en 8 (5%) in de placebo groep vastgesteld (niet significant verschil, $p=0,645$). Geen van de patiënten ontwikkelde een klinisch manifest GI-ulcus, of een complicatie hiervan gedurende de studie. Het voorkomen van dyspepsie verschilde niet tussen beide groepen ($p=0,98$). De patiënten in de eradicator groep rapporteerden vaker GI-bijwerkingen van de studie medicatie dan de patiënten in de placebo groep, respectievelijk 20% (35/172) en 2% (4/175); $p<0,001$).

De belangrijkste uitkomst van de studie is dat eradicator van *H. pylori* de incidentie van NSAID-gastropathie bij chronisch NSAID-gebruik niet kon verminderen. Bovendien is in beide groepen bij patiënten met en zonder maagbeschermende therapie het aantal GI-ulcera opmerkelijk laag.

Na het vaststellen van de (dalende) omvang van NSAID-gastropathie in de tijd en het zorgvuldig toepassen van preventieve maatregelen voor NSAID-gastropathie (onder andere door het gebruik van protonpompremmers en/of COXIBs) in de dagelijkse (Amsterdamse) reumatologische praktijk, werden de dokter en de patiënt geconfronteerd met een ander belangrijk effect, betreffende NSAIDs en COXIBs. In september 2004 werd rofecoxib een COXIB, van de markt gehaald omdat dit geneesmiddel een verhoogd risico op hart en vaatziekten (CVD) bleek te hebben. Andere COXIBs en ook de 'traditionele' NSAIDs blijken bij nadere bestudering van de literatuur ook een verhoogd risico op CVD te hebben [26,27].

Tegelijkertijd bleek de cardiovasculaire co-morbiditeit bij RA van groot belang en een nieuw aandachtspunt voor de reumatoloog.

In de recente literatuur wordt reumatoïde artritis geassocieerd met verhoogde cardiovasculaire co-morbiditeit [28-30]. Factoren die hierbij een rol spelen zijn inflammatie, de 'traditionele' risicofactoren op CVD, en het gebruik van NSAIDs/COXIBs. Ontsteking speelt een belangrijke rol in het ontstaan van aderverkalking (atherosclerose) en is waarschijnlijk een belangrijke verbinding tussen RA en atherosclerose [31-33]. Uit onderzoek is gebleken dat de 'traditionele' risicofactoren op CVD mogelijk meer frequent voorkomen bij RA (bijv. roken en hypertensie) [34] en dat er sprake is van een 'onderbehandeling' van deze 'traditionele' risicofactoren bij deze patiënten groep [29].

Een van de eerste onderzoeken naar de incidentie van CVD bij RA in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking staat beschreven in **Hoofdstuk 8**. De patiënten en de methode van deze studie zijn beschreven in hoofdstuk 5. Er waren 41 RA patiënten met een CV incident: 19 patiënten hadden coronairlijden, 14 patiënten cerebrovasculairlijden en 8 patiënten perifeer arterieel vaatlijden. De incidentie van CV aandoeningen bij RA patiënten was 2.6%, tweemaal zo groot als in de algemene bevolking (1%) [35].

Patiënten met CV incidenten waren ouder (leeftijdverschil 11 jaar), vaker van het mannelijke geslacht, gebruikten vaker aspirine (en andere plaatjesremmers), antistolling en/of prednison, rookten vaker en hadden vaker familieleden met CV aandoeningen dan de patiënten zonder CV aandoeningen. Patiënten met CV aandoeningen gebruikten minder vaak methotrexaat dan patiënten zonder CV aandoeningen. In eerdere studies werd aangetoond dat methotrexaat een beschermende factor voor CV ziekten is, waarschijnlijk via het verminderen van de ontsteking [36,37].

Een opvallende bevinding van deze studie was dat de patiënten die paracetamol gebruikten vaker middelen tegen hoge bloeddruk innemen. Recent is beschreven dat paracetamol geassocieerd is met hoge bloeddruk via beïnvloeding van COX-2, en een verhoogd risico geeft op CV ziekten

[38]. Een andere verklaring voor deze associatie is dat patiënten met hoge ziekte-activiteit meer pijnstilling gebruiken, en dat ze niet door de pijnstilling, maar door de ontsteking een hoger risico op CV ziekten hebben.

Patiënten met CV incidenten gebruiken minder NSAIDs en COXIBs dan de patiënten zonder CV incidenten. Dit suggereert een beschermend effect, maar is waarschijnlijk het resultaat van het terughoudend voorschrijven van NSAIDs aan patiënten met een reeds verhoogd risico op CV aandoeningen.

In deze studie werd een tweemaal zo hoge incidentie van CV aandoeningen bij RA patiënten ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking gezien. Dit betekent dat CV risicomanagement bij RA noodzakelijk is.

Hoge ziekte-activiteit van RA kan worden afgemeten aan een verhoging van het C-reactieve proteïne (CRP), een ontstekingsparameter. CRP kan direct (CRP komt voor in de aangedane vaatwand) en indirect (CRP stimuleert ontstekingsfactoren) een toename van atherosclerose veroorzaken [39,40]. Daarnaast wordt in de literatuur melding gemaakt van de associatie van atherosclerose en de aanwezigheid van een *H. pylori* infectie [41,42]. Het is niet bekend of de eradicatie van *H.pylori* een rechtstreekse afname van atherosclerose geeft of dat gemedieerd wordt door gunstige effecten op het lipiden profiel. In **Hoofdstuk 9** wordt daarom het effect van eradicatie van *H.pylori* op het CRP en het lipiden profiel beschreven bij 175 patiënten uit de HERA studie waarvan bloedmonsters beschikbaar waren. In de bloedmonsters werden het CRP en het lipiden spectrum (onder andere apolipoproteïne (apo) A en apo B, HDL cholesterol en apoB/apoA ratio) gemeten bij het begin van de studie, na drie en na 12 maanden. 83 (47%) patiënten waren verdeeld in de eradicatie groep en 92 (53%) patiënten in de placebo groep. De patiënten in de eradicatie groep hadden een significant hogere waarde van apo A na drie maanden ten opzichte van de patiënten in de placebo groep. Het HDL cholesterol was ook hoger in de eradicatie groep, maar dit verschil bereikte geen statistische significantie. Dit ging gepaard met een gunstiger waarde van de apoB/apoA ratio na drie maanden in de eradicatie groep, wat interessant is omdat in de meest recente literatuur de apoB/apoA ratio als een belangrijke voorspeller van CV ziekten wordt genoemd. Er was een niet-significante afname van de CRP-concentratie na drie maanden in de eradicatie groep. Aan het einde van de studie waren bijna alle waarden weer hetzelfde als bij aanvang van de studie en waren er geen verschillen meer tussen beide groepen. Het effect van *H.pylori* eradicatie op het lipiden profiel en de CRP concentratie is beperkt en voorbijgaand van aard bij patiënten met reumatische aandoeningen. Op basis van deze gegevens is het niet waarschijnlijk dat *H.pylori* eradicatie een wezenlijke invloed heeft op het verminderen van het CV risico bij patiënten met reumatische aandoeningen.

Discussie

Dit proefschrift toont een daling van NSAID-gastropathie bij RA patiënten in zeven jaartijd. Dit komt overeen met de afname van NSAID-gastropathie die is beschreven in de Verenigde Staten [18].

Dit komt door:

1. Een striktere naleving van de richtlijn om RA patiënten met een verhoogd risico op NSAID-gastropathie een preventieve maatregel voor te schrijven;
2. Een toename in het gebruik van protonpomp-remmers;
3. Het gebruik van COXIBs die minder schade op de tractus digestivus geven;
4. De afname van de inflammatie door een 'agressievere' behandeling van RA;
5. Minder frequent NSAID-gebruik, waarschijnlijk door de betere behandeling van RA.

Het probleem van NSAID-gastropathie bij patiënten met RA lijkt hiermee beheersbaar en onder controle. Indien er behoefte bestaat aan prestatie-indicatoren, dan zou het gebruik van preventieve maatregelen voor NSAID-gastropathie daarvoor zeker in aanmerking komen.

Is het probleem van NSAID-gastropathie daarmee verdwenen? Zeker niet, er zijn nog steeds veel opnames in het ziekenhuis van patiënten met ernstige GI-complicatie: bijvoorbeeld de oudere patiënt met GI-bloeding met een combinatie van NSAID(-s) en aspirine (of antistolling) gebruik, zonder het gebruik van een maagbeschermer [43].

Het feit dat reumatologen, onder andere door nascholing, het probleem van de NSAID-gastropathie onder controle hebben betekent niet dat het probleem geen nadere aandacht behoeft. Tijdens het Amerikaanse Reumatologie Congres (ACR) in 2007 werd aangetoond dat het voorkomen van NSAID-gastropathie stijgt, mogelijk samenhangend met de angst voor cardiovasculaire bijwerkingen van COXIBs en NSAIDs.

In een recent gepubliceerde review over incidentie en prevalentie van peptisch ulcus lijdens (PUD) daalt de incidentie en prevalentie van ongecompliceerd PUD in de algemene bevolking door de daling van H.pylori infectie, maar varieert de incidentie en prevalentie van gecompliceerd PUD door een toename van het gebruik van NSAIDs en aspirine bij ouderen [44]. Bovendien wordt de richtlijn preventie van NSAID gastropathie onvoldoende nageleefd. In een observationele Nederlandse studie daalde de incidentie van bovenste gastrointestinale bloedingen, terwijl de gastrointestinale bloedingen als gevolg van ulcera gelijk bleef [45]. In tegenstelling tot de afname van NSAID gastropathie bij RA patiënten in groter Amsterdam, is er een toename van gecompliceerde PUD in de algemene bevolking, met name door een toename in het gebruik van NSAIDs en aspirine bij ouderen en onvoldoende preventie maatregelen (maagbeschermers).

De aandacht voor NSAID-gastropathie mag daarom niet verslappen en vooral bij niet-reumatologen is nog winst in de afname van NSAID-gastropathie te behalen.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift laat zien dat eradicatie van *H. pylori* bij chronisch NSAID-gebruik geen afname van NSAID-gastropathie gaf. Hoewel starters van NSAIDs wel baat zouden kunnen hebben bij *H. pylori* eradicatie voor de preventie van NSAID-gastropathie [15,16], wordt dit in de dagelijkse reumatologische praktijk niet gedaan. Eradicatie van *H. pylori* bij starters met NSAIDs blijkt niet haalbaar, omdat patiënten die bij de reumatoloog komen vaak al een NSAID gebruiken.

Een ander belangrijk aandachtspunt bij een infectie met *H.pylori* is dat de infectie een voorloper van kanker kan zijn [46,47]. Echter in de dagelijkse reumatologische praktijk wordt hier (nu) geen rekening mee gehouden.

Samenvattend is NSAID-gastropathie beheersbaar door 1) een betere en agressievere behandeling van de patiënt met RA en 2) het toepassen van preventieve maatregelen bij de hoog risico patiënt. Tegelijkertijd is er een ontwikkeling richting cardiovasculair risico management, dat vanuit drie invalshoeken aangepakt moet worden: 1) agressieve behandeling van RA, leidend tot onderdrukking van inflammatie, 2) het beter behandelen van de 'traditionele' cardiovasculaire risicofactoren en 3) het zorgvuldig afwegen van de effecten en bijwerkingen van NSAIDs/COXIBs.

Referenties

- 1 Roth SH. NSAID gastropathy. A new understanding. Arch Intern Med 1996;156(15):1623-8.
- 2 Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. J Rheumatol Suppl. 1990;20:12-9.3.
- 3 Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1994 ;343 :769-72.
- 4 Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol suppl. 1999 ;56 :18-24.
- 5 Moller HJ, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications : A risk factor analysis for clinical decision-making. Scand J Gastroenterol. 1996;31:126-30.
- 6 Dalton SO, Johansen C, Mellekjær L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding : a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2003;163:59-64.
- 7 Voskuyl AE, van de Laar MA, Moens HJ, van der Korst JK. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: risk factors for serious gastrointestinal events. Ann Rheum Dis. 1993;52:771-5.

- 8 Janssen M, Dijkmans BA, Lamers CB, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP. A gastroscopic study of the predictive value of risk factors for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated ulcer disease in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol*. 1994 ;33(5):449-54.
- 9 Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123:344-50.
- 10 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
- 11 Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP: MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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*. 2007;369:465-73.
- 12 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
- 13 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, v. Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
- 14 Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1435-9.
- 15 Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975-9.
- 16 Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung VK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:13.
- 17 Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, v. Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanás A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet*. 1998;352:1016-21.
- 18 Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2433-40.
- 19 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-5.
- 20 Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. The Misoprostol Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:203-7.
- 21 Huang JQ, Sridar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359:14-22.
- 22 Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 1995;9 suppl 2:59-69.
- 23 Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen, Meuwissen SG, van Kamp GJ, et al. Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1480-2.
- 24 Loffeld RJ, Stobberingh E, van Spreeuwel JP, Flendrig JA, Arends JW. The prevalence of anti-Helicobacter (Campylobacter) pylori antibodies in patients and healthy blood donors. *J Med Microbiol*. 1990;32:105-9.
- 25 Meijer BC, Thijs JC, Kleibeuker JH, van Zwet AA, Berrelkamp RJ. Evaluation of eight enzyme immunoassays for detection of immunoglobulin G against Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol*. 1997;35:292-4.
- 26 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 Jun 3;332(7553):1302-8.
- 27 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, 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 Nov 18;368(9549):1771-81.
- 28 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:481-94.
- 29 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;50:1734-39.
- 30 Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62(11):1599-609.
- 31 Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5(5):331-7.
- 32 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:8-17.
- 33 Del Rincón I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:278-86.
- 34 Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
- 35 Koek HL, Van Dis SJ, Peters RJG, Bots ML. Hoofdstuk 1. Hart- en vaatziekten in Nederland in Van Leest LATM, Koek HL, Van Trijp MJCA, et al. Hart- en vaatziekten in Nederland 2005, cijfers over incidentie en prevalentie. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2005: 23.
- 36 Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R15.
- 37 Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis : a prospective study. *Lancet*. 2002 ;359 :1173-7.
- 38 Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113:1578-87.
- 39 Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses*. 2004;62:499-506.
- 40 Ridker PM. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. *Clin Cardiol*.

- 2003;26:III39-44.
- 41 Mendall A, Goggin P, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al: Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994; 71: 437-9.
 - 42 Aceti A, Are R, Sabino G, Fenu L, Pasquazzi C, Quaranta G, et al: *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease. *J Infect*. 2004; 49: 8-12.
 - 43 Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1587-93.
 - 44 Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):938-46.
 - 45 Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, Tytgat GN. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1494-9.
 - 46 Kuipers EJ, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Helicobacter*. 2006;11:52-7.
 - 47 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.