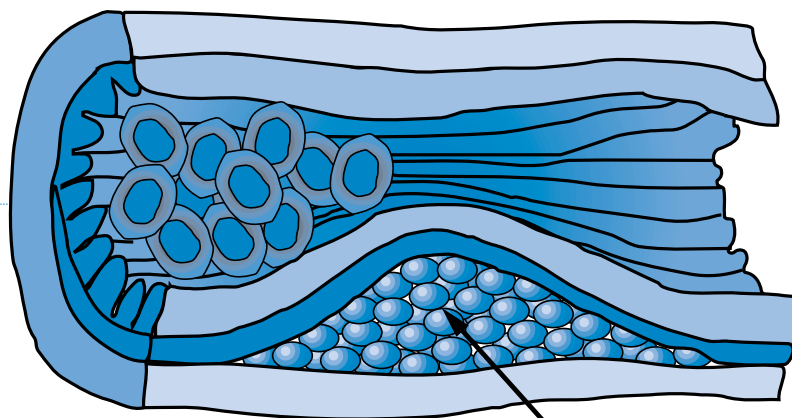


Ontstekings-eiwit

Een verhoogde CRP-concentratie in het bloed wijst op een verhoogde kans op een hartinfarct. Niet alleen bij mensen die al hartproblemen hebben, maar ook bij kerngezond uitziende mensen.

Het C-actief Proteïne (CRP) is al vele jaren bekend als een gevoelige indicator voor het bestaan van ontstekingen in het lichaam. Dit eiwit wordt geproduceerd in de levercellen en maakt deel uit van het verdedigings-systeem tegen ontstekingen. Een cascade van reacties leidt onder meer tot een verhoogde bloedconcentratie van het ontstekings-eiwit CRP. Het behoort tot de zogeheten acute fase eiwitten en stimuleert de macrofagen en andere cellen tot fagocytose, waarbij schadelijke en lichaamsvreemde stoffen worden opgeruimd. Een acute ontsteking, bijvoorbeeld na een chirurgische ingreep of trauma of als gevolg van een bacteriële of virale infectie, kan de CRP-concentratie in het bloed met een factor duizend doen toenemen. Ook bij chronische ontstekings-ziekten zoals reuma treedt een fikse verhoging op van de CRP-waarde. Traditioneel behoort de CRP-bepaling dan ook, naast de sedimentatiesnelheid, tot de meest gebruikte laboratoriumtests om ontstekingen te detecteren. Voor deze CRP-test worden geautomatiseerde methoden met detectielimieten van 3 tot 5 mg/l routinematig gebruikt in de ziekenhuislaboratoria. Van veel recenter datum is de belangstelling voor de CRP-test om cardiovasculaire aandoeningen te detecteren. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen ontstekingen en bloedvatbeschadigingen die uiteindelijk kunnen leiden tot hart- of herseninfarcten. Uit steeds meer klinische studies blijkt dat vaatziekten en vasculaire complicaties gepaard gaan met chronische ontstekingen,



plaque

In de bloedvaten ontstaat 'plaque'. Hierdoor verhardt de wand (aderverkalking) en kan er minder bloed door de ader stromen. Dit kan leiden tot ernstig zuurstof tekort in het hart (hartkramp, hartinfarct) en in de hersenen (beroerte, herseninfarct). Ook kan plaque leiden tot trombosevorming.

waarbij ook verhoogde CRP-concentraties in het bloed worden gemeten. De concentratieverhogingen zijn echter van een andere orde. Ze liggen in het gebied van 0,1 tot 3 mg/l, dus ver onder de detectielimiet van de standaard CRP-test. Alleen met een zogeheten hs (high sensitive) CRP-test is het mogelijk om risico's op vaatziekten te voorspellen.

Voorspellende test
In Nederland is dr. Frits Haverkate (TNO Preventie en Gezondheid, Leiden) een van de pioniers in het onderzoek naar de voorspelbaarheid van hart- en vaatproblemen op basis van het aantonen van ontstekingen. In 1997 publiceerde hij, samen met Britse collega's, in het medisch vakblad *The Lancet* over de productie van CRP en het risico van vasculaire complicaties. De onderzoekers volgden in het kader van een Europese studie gedurende twee jaar ruim 2100

poliklinische patiënten die leden aan een meer of minder ernstige vorm van angina pectoris (hartkramp of benauwdheid). Met behulp van een ultragevoelige immunoassay registreerden zij nauwkeurig het verloop van de CRP-concentratie in het bloed. Zij hebben geconstateerd dat bij patiënten met een CRP-gehalte van 3,6 mg/l of hoger de kans op een hartaanval tweemaal zo groot is. Haverkate: "Een belangrijke bevinding in ons onderzoek is dat niet alle patiënten met een hoog cholesterolgehalte per definitie een groter risico lopen een hartaanval te krijgen. Als echter naast een hoge cholesterolwaarde ook een hoge CRP-waarde wordt gemeten, is het risico significant verhoogd. De CRP-test in combinatie met de cholesterolmeting biedt medici een goed instrument om mensen op te sporen die ondanks hun hoge cholesterol niet direct tot de risicogroep behoren. Dit kan onnodig voorschrijven van cholesterolverlagende pillen voorkomen." Behalve patiënten die al lijden aan hart- en vaatziekten, zijn ook gezonde mensen onderzocht. Hier-

Combinatie van cholesterol en CRP biedt meer zekerheid

Proteïne test

als voorbode van hartinfarct

Kans op hartaanval beter voorspelbaar

bij is steeds een zeer gevoelige CRP-meting gebruikt om het verband tussen CRP-concentratie en het risico van hart- en vaatproblemen te onderzoeken. De conclusie is eensluidend: de welbekende risicofactoren zoals leeftijd, overgewicht, roken, verhoogd cholesterol etc. zijn geen *conditio sine qua non* voor het ontstaan van vaatziekten. Ofschoon onderzoekers het er wel over eens zijn dat hart- en vaatziekten tot de zogenaamde multifactoriële aandoeningen behoren, lijkt het bestaan van ontstekingen een cruciale risicofactor.

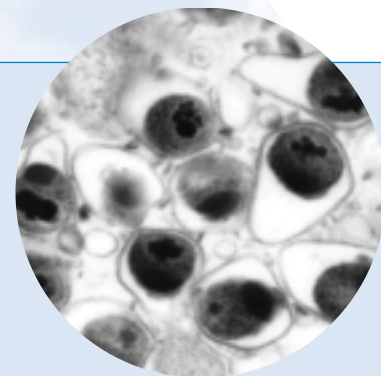
Kip of ei
Belangrijke vraag blijft nu natuurlijk: wat is de fysiologische relatie tussen een verhoogde concentratie CRP in het bloed en het ontwik-

kelen van hart- en vaatziekten. Haverkate zegt hierover: "Wij hebben aangetoond dat verhoogde CRP-waarden niet per definitie worden veroorzaakt door acute ontstekingen als gevolg van afstervend hartweefsel. Uit ons onderzoek blijkt namelijk dat ook bij stabiele angina, dus als nog geen sprake is van afstervend hartweefsel, toch verhoogde CRP-waarden voorkomen. De verhoging lijkt samen te hangen met traag verlopende ontstekingsverschijnselen in beschadigde bloedvaten."

Ook wordt er de laatste jaren veel onderzoek verricht naar de rol van bacteriën en virussen. Infecties met pathogene micro-organismen (met name *Chlamydia pneumoniae*) zouden een bijdrage leveren in het chronische ontstekingsproces in de vaatwand. Maar tot op heden is dat alleen in dierexperimenteel onderzoek aangetoond.

Over het precieze causale verband tussen ontsteking en vaatziekten tasten onderzoekers nog in het duister. Er is geen eenduidig antwoord te geven op de kip-of-het-ei vraag: leidt plaque-vorming (atherosclerose of aderverkalking) tot beschadiging van de vaatwand waardoor ontstekingsreacties, en dus hogere CRP-waarden, worden opgewekt? Of is een licht verhoogde CRP-concentratie zelf verantwoordelijk voor aantasting van hart- en bloedvatweefsel? Er zal nog veel onderzoek nodig zijn om het hele pathogene mechanisme van vaatziekten te ontrafelen en een helder inzicht te krijgen in oorzaken en gevolgen.

Minder hart- en vaatziekten
Wat ook het verband moge zijn tussen ontstekingen en cardiovasculaire complicaties, het is duidelijk dat het aantonen van ontstekingen een goede voorspellende waarde biedt op toekomstige problemen met hart en vaten. Stijging van de CRP-concentratie in het bloed vergroot de kans op bloed-

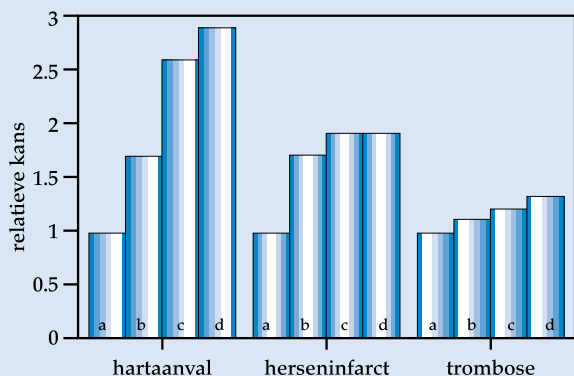


Elektronen microscopische opname van de bacterie *Chlamydia pneumoniae*. De bacterie wordt verdacht infecties te veroorzaken die ziekten als astma, aderverkalking, bloedvatontsteking, CARA en zelfs Alzheimer tot gevolg kunnen hebben. Er bestaan op dit moment echter alleen nog maar aanwijzingen. Zekerheid voor een causaal verband tussen *C. pneumoniae* en de meeste van deze ziekten is echter nog onvoldoende aangetoond.

Bron EM-opname: Laboratorium voor Pathologie en Immunobiologie, RIVM

Kans op complicaties

Als bij gezonde mensen de bloedconcentratie van het ontstekingswit C-reefief proteïne (CRP) stijgt, neemt de kans op vasculaire complicaties toe. Dit geldt het sterkst voor een hartaanval: bij een stijging van de bloedconcentratie van 0,5 mg/l tot 2 mg/l (a t/m d) stijgt de kans van 1 naar 2,9. De toegenomen kans op een herseninfarct is bij dezelfde CRP-stijging wat lager: van 1 naar 1,9. De extra kans op trombosevorming bij dezelfde CRP-stijging is nog lager: van 1 naar 1,25.



Bron: N. Engl. J. Med. 1997, 336, p973-979

vatbeschadiging en hartproblemen. En het ontbreken van een verhoogde CRP-waarde lijkt goed nieuws voor mensen met een verhoogd cholesterolgehalte. Om deze kennis praktisch toepasbaar te maken is een uiterst gevoelige en betrouwbare CRP-test vereist, waarmee CRP-waarden tussen 0,1 en 5,0 mg/l nauwkeurig en precies zijn te meten. Deze tests zijn inmiddels beschikbaar, maar hebben hun weg naar routinematig gebruik in ziekenhuislaboratoria nog niet gevonden. Toch biedt het een krachtig hulpmiddel om tijdig in te grijpen en de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen terug te dringen. ●

Marian van Opstal