

# Nieuwe marker

Al jaren zijn cholesteroltests de gouden standaard bij het voorspellen en behandelen van hart- en vaatziekten. In recente studies zijn nóg betere markers ontdekt: apolipoproteïnes, eiwitten die helpen bij het transport van cholesterol door de bloedbaan. Tijdens het jaarcongres van de European Society of Cardiology, begin september 2005, wordt voor deze eiwitten een lans gebroken. Maar zullen artsen de *apo's* ooit standaard aanvinken op hun aanvraagformulier? Dat blijft afwachten.

**Z**elfs Nobelprijswinnaars kunnen zich vergissen. Toen Michael Brown en Joseph Goldstein in 1985 's werelds meest prestigieuze wetenschapsprijs wonen, voorspelden deze twee Amerikanen dat we in het jaar 2000 hartinfarcten zouden kunnen voorkomen. En zij konden het weten, toch? Brown en Goldstein hadden immers het cholesterolmetabolisme ontrafeld dat aan de basis staat van hart- en vaatziekten. Het duo ontdekte dat 'slecht' LDL-cholesterol (dat verantwoordelijk is voor atherosclerose, het dichtslibben van bloedvaten) via een receptor uit de bloedbaan kan worden gevist. Het duo meende dat dit mechanisme met medicijnen beïnvloed zou kunnen worden. Helaas liep het wat anders: inmiddels is het 2005 en hart- en vaatziekten zijn nog steeds niet verdwenen. Sterker nog, in de westerse wereld vormen ze de belangrijkste doodsoorzaak. Er bestaan weliswaar al twee decennia lang medicijnen om de slechte cholesterol de kop in te drukken, maar deze zogeheten statines blijken minder effectief dan gehoopt. "Op zich werken statines heel

goed, maar niet goed genoeg", constateert cholesterol-expert prof. dr. John Kastelein van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam. "Ze kunnen de hoeveelheid LDL-cholesterol in het bloed bijvoorbeeld halveren, waardoor de kans op hart- en vaatziekten met veertig procent vermindert. Maar een verdere daling wil niet lukken, zelfs niet met hogere doseringen."

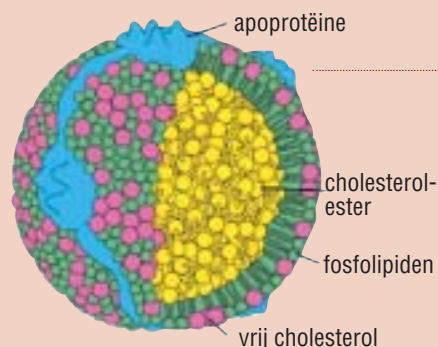
Het tekortschieten van de statines toont eens te meer aan dat atherosclerose een veel complexere ziekte is dan Brown en Goldstein destijds konden bevroeden. Kastelein: "Cholesterol speelt natuurlijk een hoofdrol bij het ontstaan van de aandoening, maar daarnaast dragen ook andere stoffen en processen hun steentje bij. Bijvoorbeeld triglyceriden en het aminozuur homocysteïne. Ook ontstekingsreacties in de vaatwand en stollingsreacties rond de cholesterol-plaques spelen een rol. Het staat vast dat aderverkalking een ingewikkeld samenspel is van allerlei moleculaire routes in de bloedbaan."

### Vetbolletjes

In dat licht lijkt het dus niet zo vreemd om bij hart- en vaatziekten verder te kijken dan alléén cholesterol. Vandaar dat cardioloog-in-opleiding dr. Matthijs Boekholdt in het AMC onderzoek deed naar apolipoproteïnes, transporteiwitten die deel uitmaken van LDL en HDL. Dit type eiwitten vervoert cholesterol als een soort vetbolletjes door de bloedbaan.

Afgelopen voorjaar promoveerde Boekholdt op dit onderzoek bij Kastelein. Hij werkte voor deze studie samen met de University of Cambridge, waar men dankzij een langlopend bevolkingsonderzoek (de *EPIC-Norfolk prospective population study*) beschikt over het materiaal en de gegevens van tienduizenden patiënten. Boekholdt analyseerde het materiaal van bijna 900 mensen die zonder eerdere klachten een hartinfarct hadden doorgemaakt en vergeleek de uitkomsten met de gegevens van 1500 gezonde proefpersonen. "Normaal gesproken wordt bij

### Cholesteroltransport



Cholesterol-esters zijn verpakt in fosfolipiden en transporteiwitten (apoproteïnen). Tussen fosfolipiden komt ook vrij cholesterol voor.

Cholesterol wordt in het lichaam vervoerd via de bloedbaan. Dat gaat niet zomaar, want de vetachtige cholesterol is hydrofoob en lost slecht op in water – en dus ook in bloed. Voor dit probleem heeft de natuur echter een elegante oplossing gevonden. Cholesterol en triglyceriden worden verpakt tot bolletjes lipoproteïnes: HDL (*high density lipoprotein*) en LDL (*low densi-*

**Tijdige  
waarschuwing  
vereist  
betrouwbare  
indicator**

# eiwitten ontdekt

cholesteroltests gekeken naar de verhouding tussen de 'goede' cholesterol (HDL) en de 'slechte' cholesterol (LDL). Zit in iemands bloed veel LDL-cholesterol en weinig HDL-cholesterol, dan is het risico op hart- en vaatziekten groot. Is het omgekeerde het geval – dus weinig LDL en veel HDL – dan bestaat er juist een kleine kans op deze aandoeningen,” vertelt de aankomend cardioloog. “In mijn studie hebben we niet alleen gekeken naar de LDL- en HDL-waarden, maar ook naar de verhouding tussen apolipoproteïne B en apolipoproteïne A-1. Het eerste eiwit komt heel karakteristiek voor in LDL, het tweede in HDL. Het bijzondere is nu dat de verhouding tussen die apolipoproteïnes een veel betere voorspeller voor hart- en vaatziekten blijkt te zijn dan de huidige cholesterolwaarden. De voorspellende waarde is zelfs zó goed, dat je de bepa-

## De bal ligt bij de cardiologen

ty lipoproteïne), die respectievelijk de 'goede' HDL-cholesterol en de 'slechte' LDL-cholesterol vormen. De hoeveelheid cholesterol per bolletje, en daarmee de grootte, kan enorm variëren; van heel klein tot heel groot, zeg maar van pingpongbal (LDL) tot voetbal (HDL).

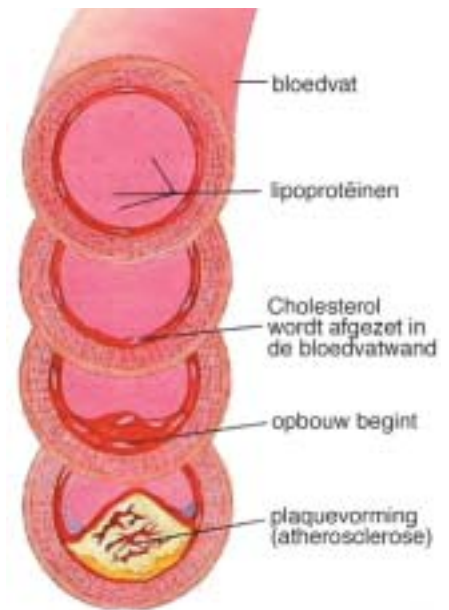
Apolipoproteïnes fungeren als transporteiwit voor cholesterol. Er bestaan een stuk of twaalf varianten van deze apo's, die een heel specifieke voorkeur hebben voor LDL of HDL. Matthijs Boekholdt onderzocht twee soorten: apoB dat fungeert als transporteiwit voor LDL-cholesterol en apo-A1 dat voorkomt in HDL-cholesterol. ApoA-1 zorgt er bijvoorbeeld voor dat tijdens het transport bepaalde enzymen worden geactiveerd die cholesterol vanuit weefsel in het HDL brengen. Aan het eind van de rit wordt apoA-1 herkend door receptoren van levercellen. Het eiwit koppelt vervolgens aan deze cellen, waarna het cholesterol kan worden afgegeven aan de lever. Boekholdt ontdekte dat de verhouding tussen apoB en apo-A1 een betrouwbare voorspeller is voor een toekomstig hartinfarct.

ling van LDL- en HDL-cholesterol niet eens meer nodig hebt als je de apo's hebt gemeten.” Dat juist apolipoproteïnes zo'n goede marker zijn komt overigens niet helemaal als een verrassing. Eerder suggereerden Zweedse onderzoekers dit in *The Lancet* op basis van een grote studie. Boekholdt: “De verklaring van het fenomeen zit hem in de verdeling van de cholesterol over de vetbolletjes. De ene patiënt vervoert zijn cholesterol in een paar grote bolletjes, terwijl de andere eenzelfde hoeveelheid cholesterol verdeelt over een reeks kleine bolletjes. Die kleine pakketjes blijken méér schade aan te richten doordat ze makkelijker de vaatwand binnendringen en daar sneller een ontstekingsreactie teweegbrengen.”

### Meer bewijzen

Overigens betekent de vondst van Boekholdt zeker niet dat bestaande cholesteroltests plots op de helling gaan. Integendeel, zo vertelt de arts-onderzoeker: “Wij hebben de apolipoproteïne-bepalingen tijdens onze studie laten doen door Medical Research Laboratories International, een gespecialiseerd bedrijf in het Amerikaanse Kentucky. In Nederland is dit soort eiwitbepalingen weliswaar een routinebepaling in de meeste laboratoria, maar ze worden weinig aangevraagd en zijn dus relatief duur. Dat zal een groot struikelblok zijn voor de invoering. Het meten van apolipoproteïnes geeft wel een betrouwbaarder beeld van het acute risico op hart- en vaatziekten, maar de vraag is of artsen overtuigd zijn van die meerwaarde. Wat doen zij als ze kunnen kiezen tussen een goedkope cholesterolbepaling die een goede uitslag geeft en een duurdere apo-test met een betere uitkomst?”

Volgens Kastelein moeten er meer klinische bewijzen komen voordat artsen overtuigd zullen raken van apo's als biomarker. “De biologie van de apolipoproteïnes is bekend, de epidemiologie ook en zelfs de bepalingen zijn voorhanden – al



**Cholesterol stapelt in de vaatwand en veroorzaakt daar ontstekingen. Daardoor kruipet het cholesterol nog makkelijker in de vaatwand. Zo ontstaan plaques, vetkoeken, die na verloop van tijd kunnen openbarsten. Dat kan leiden tot kleine stolsels in de vaten die een hart- of herseninfarct kunnen veroorzaken.**

zullen die natuurlijk nog gestandaardiseerd moeten worden en nog moeten dalen qua prijs,” aldus Kastelein. “De bal ligt nu bij de cardiologen. Begin september worden Boekholdt's resultaten gepresenteerd op het jaarcongres van de European Cardiology Society in Stockholm, tegelijk met soortgelijke studies uit Zweden, Groot-Brittannië en Canada. Daar kan een eerste stap gezet worden om de apo's op te nemen in de richtlijnen. Maar vervolgens zal het nog lang duren voordat de gemiddelde huisarts of cardioloog deze test zomaar aanvinkt op een aanvraagformulier voor het lab.” ●

Arthur van Zuylen