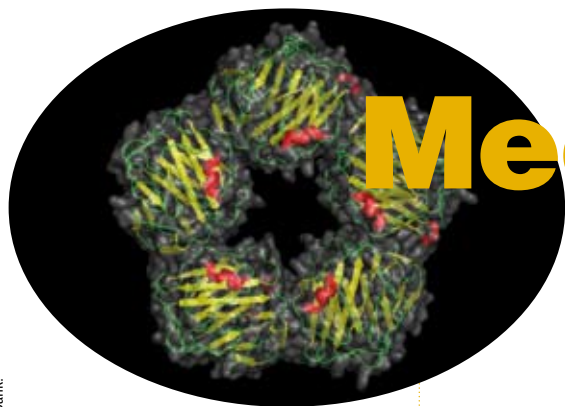


Meet cholesterol



3D-eiwitstructuur van C-reactive protein (CRP).

Bron: Protein Data Bank.

Je zou haast denken dat cholesterol geen geheimen meer kent. Zelfs de door-gewinterde leek weet wel dat je het 'slechte' LDL-cholesterol moet verlagen om het risico op hart- en vaatziekten te verminderen. Ook het gevaar van overgewicht, roken en onvoldoende bewegen is genoegzaam bekend. In de medische wereld vormen deze risicofactoren de basis bij de diagnose en behandeling van cardiovasculaire aandoeningen. Om cholesterol te verlagen worden diëten samengesteld, leefstijladviezen gegeven en steeds vaker cholesterolverlagende statines voorgeschreven. Deze zijn zelfs met stip het best verkochte medicijn in Nederland: ze nemen bijna 15 procent van het geneesmiddelenbudget voor hun rekening. Maar zijn hiermee diagnose en behandeling van hart- en vaatziekten voldoende onder controle? "Nee, zeker niet," zegt prof. dr. Kees Kluft, biochemicus en bloedstollingsexpert bij TNO Kwaliteit van Leven in Leiden. "De risicovoorspelling kan beter en betrouwbaarder als naast cholesterol, ook CRP wordt bepaald."

Ontsteking

Het ontstekingseiwit *C-reactive protein* – kortweg CRP is voor medici geen onbekende, want sinds jaar en dag weten ze dat dit 'acute fase' eiwit betrokken is bij de afweer. Zodra vreemde stoffen weggewerkt moeten worden uit het lichaam maken cellen in de lever CRP aan, dat via de bloedbaan samen met andere eiwitten naar de plek des onheils wordt gestuurd. Ook bij chronische ontstekingsre-

acties (zoals reuma of de ziekte van Crohn) duikt CRP in grote hoeveelheden op in het bloed. Het eiwit is een belangrijke marker om ontstekingen op te sporen, omdat daarbij de CRP-concentratie met een factor tien of zelfs duizend – bij een acute ontsteking – kan toenemen. Ook bij hart- en vaataandoeningen blijkt CRP een rol van betekenis te spelen. In het afgelopen decennium is duidelijk geworden dat naast LDL-cholesterol (dat bijdraagt aan de vorming van plaques en de ontwikkeling van atherosclerose) ook vaatwandontstekingen een cruciale factor zijn. TNO-onderzoekers stonden ruim tien jaar geleden aan de basis van deze ontdekking; zij legden als eersten een verband tussen CRP en hart- en vaatziekten. Hun bevindingen werden bevestigd door studies van Paul Ridker van de Amerikaanse Harvard University, die de resul-

taten in 1997 publiceerde in *The Lancet*. De klinische studies lieten zien dat cardiovasculaire problemen gepaard gaan met chronische ontstekingsreacties met als gevolg een licht verhoogd CRP-gehalte in het bloed.

"Kennelijk zijn plaques pas echt gevaarlijk als ze ontstoken zijn, waardoor ze waarschijnlijk makkelijk uitbarsten en ernstige beschadigingen veroorzaken. Met een CRP-meting kun je eenvoudig bepalen of er sprake is van een chronische ontsteking," vertelt Kluft, een van de pioniers in het onderzoek naar de voorspelbaarheid van hart- en vaatziekten op basis van het aantomen van ontstekingen.

"Inmiddels is iedereen ervan overtuigd dat ontstekingen aan de vaatwand hand in hand gaan met vaatvernauwingen," beaamt arts-onderzoeker dr. Erik Stroes van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC. "De verhoogde concentraties CRP die ermee gepaard gaan zijn dan ook een signaal dat ergens iets mis is met de bloedvaten."

Voorspeller

Het normale CRP-gehalte in bloed ligt rond de 1 mg/l. Als het gehalte hoger is, kan dat wijzen op chronische ontsteking in de bloedvaten. Kluft vindt dat in de cardiovasculaire geneeskunde de rol van CRP wordt onderschat en men nog teveel alleen op cholesterol

Wat is hoog?

Bij gezonde mensen ligt de CRP-waarde in het bloed rond de 1 mg/l. Zodra een ontstekingsreactie optreedt schiet dat omhoog naar 100 mg/l of meer, waarden die in het lab opgespoord kunnen worden met een standaard CRP-test. Bij chronische ontstekingen circuleert er veel minder CRP in de bloedbaan: in de orde van 3 mg/l tot zo'n 10 mg/l. Om deze licht verhoogde CRP-waarden te meten zijn de afgelopen jaren *high-sensitivity* tests ontwikkeld met een veel grotere gevoeligheid dan de standaard CRP-test.

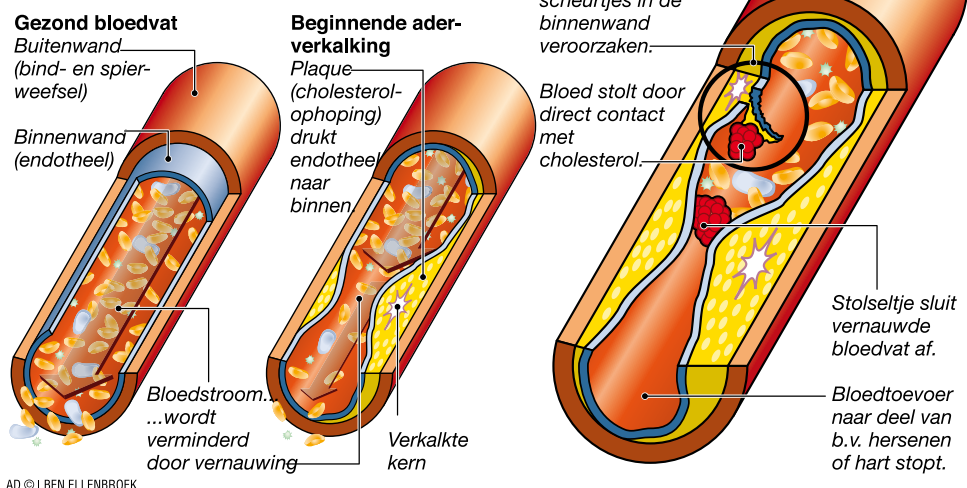
Cholesterol als enige en belangrijkste test is achterhaald

én CRP

Identificatie van risicopatiënten verder verfijnen

De nieuwe risicofactor

Het ontstekingseiwit CRP zou een rol spelen bij het ontstaan van bloedstolsels en daarmee het risico op een infarct verhogen.



AD © BEN ELLENBROEK

focus. "Ik ben dan wel geen arts, maar het staat voor mij vast dat CRP een minstens zo belangrijke indicator is." Er verschijnen steeds meer studies die deze overtuiging onderbouwen. Zo blijkt een hoog LDL-cholesterolgehalte lang niet altijd te leiden tot een hartinfarct. Maar als daarnaast ook een te hoge CRP-waarde wordt gemeten, blijkt het risico significant verhoogd.

"Het is zelfs nog sterker," vertelt de expert. "Er zijn mensen met een te hoge CRP bij wie verder alles in orde is: een laag LDL, een prima bloedsuiker en een normale bloeddruk. Zij lijken dus niets te mankeren aan hun hart- en bloedvaten. Toch bleken ze wel degelijk risico te lopen."

Kluft vindt het hoog tijd dat CRP wordt toegevoegd aan het arsenaal standaardtests in de cardiovasculaire geneeskunde. "Als je cholesterol én CRP zou meten, hoef je niet eens meer te kijken naar andere risicofactoren zoals leeftijd, bloeddruk, geslacht, roken of gewicht. Zo'n combinatiemeting levert een betrouwbare risicoschatting op, die in de praktijk veel eenvoudiger is uit te voeren dan de gebruikelijke methode met de ingewikkelde risicoformule waarin alle parameters

moeten worden bepaald en gewogen. Niet voor niets wordt CRP in de Verenigde Staten standaard meegenomen bij cardiovasculair onderzoek. Wat mij betreft zou dat ook in Nederland moeten gebeuren."

Voor Stroes blijkt dat voorlopig nog een stap te ver. "Begrijp me goed, ik geloof sterk in het belang en de rol van CRP bij cardiovasculaire aandoeningen. En ik zou maar wát graag de risicovoorspelling willen verfijnen, want met de bestaande 'risico-formules' lukt dat niet", aldus de AMC'er.

Behandeling

Hamvraag voor medici blijft hoeveel extra gezondheidswinst een CRP-test zou opleveren. Als clinicus blijft Stroes daarom voorlopig terughoudend: "Patiënten bij wie de gebruikelijke markers op een verhoogd cardiovasculair risico wijzen, behandelen we toch al met statines. Dus de winst valt te halen bij mensen die een laag of gemiddeld risico lijken te hebben. Stel nu eens dat je in die groep via CRP-tests de risicopatiënten kunt identificeren en bij hen een hartinfarct kan voorkomen – dan ben je goed bezig. Maar, minstens zo be-

langrijk: wat hebben we patiënten eigenlijk te bieden zolang we niet weten hoe we hun CRP-waarden moeten verlagen? Dat schept alleen maar ongerustheid."

Om deze en andere problemen op te lossen doet het AMC de komende drie jaar mee aan de internationale JUPITER-trial, waarbij mensen onderzocht worden die bij de bestaande gezondheidstests normaal scoren maar wél een verhoogd CRP hebben. De helft van hen wordt behandeld met een nempmiddel, de andere helft krijgt een statine. Stroes: "We willen achterhalen of dat medicijn behalve het slechte cholesterol ook de hoeveelheid CRP in het bloed vermindert. Verschillende studies wijzen weliswaar in die richting, maar het moet eerst beter worden aangetoond voordat je er in de kliniek mee verder kunt."

Kluft onderschrijft het belang van dit soort prospectieve studies voor *evidence based* therapie. Hij is het echter oneens met de vraagtekens die medici plaatsen bij het effect van statines: "Het zijn in feite ontstekingsremmers en in retrospectieve studies is absoluut aangetoond dat statines niet alleen cholesterol, maar ook CRP verlagen. Als het aan mij ligt moet er direct begonnen worden met behandeling van mensen met een te hoge CRP-waarde. Waarom zou je ze nog een placebo geven, zoals nu in de JUPITER-studie gebeurt?"

Meer vaart

Kluft ziet graag meer vaart. Het gebruik van de CRP-test en de behandeling van mensen met te hoge CRP-waarden zijn volgens hem rijp voor routinematig gebruik in de medische praktijk. "CRP is een belangrijk waarschuwingssignaal voor toekomstige hart- en vaatproblemen. De marker indiceert een chronische vaatwandontsteking, die de kans op een hartinfarct significant verhoogt. Het is de beste indicator om dat risico in te schatten." ●

Marian van Opstal