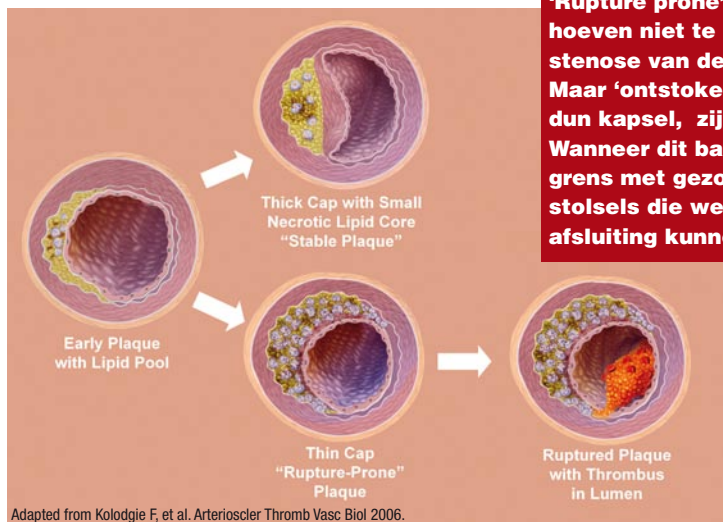


Nieuwe bloedtest identificeert verborgen

Na CRP (C-reactief proteïne) blijkt ook Lp-PLA2 (lipoproteïne-gebonden fosfolipase A2) een sterke kandidaat-ontstekingsmarker om cardiovasculaire problemen te voorspellen. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat bij een verhoogde Lp-PLA2 de kans op hart- of herseninfarct ongeveer twee maal zo hoog is, ook als traditionele indicatoren niet alarmerend zijn.



Adapted from Kolodgie F, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006.

'Rupture prone' plaques op zichzelf hoeven niet te leiden tot ernstige stenose van de coronaire arterie. Maar 'ontstoken' en vaak met een dun kapsel, zijn ze zeer breekbaar. Wanneer dit barst, meestal aan de grens met gezond endotheel, ontstaan stolsels die wel een volledige afsluiting kunnen veroorzaken.

Atherosclerose is een sluipende ziekte. Klachten treden vaak pas op als meer dan de helft van het lumen van een arterieel bloedvat door plaquevorming is vernauwd. Zo kan een ogenschijnlijk gezond persoon plotseling getroffen worden door een hart- of herseninfarct. Het ontstaan van atherosclerotische plaques wordt meer en meer gezien als het gevolg van chronische vaatwandontstekingen die op een laag pitje werken. Maar sluipenderwijs wordt het lichaam hierdoor blootgesteld aan steeds groter risico. Om een beschadigde vaatwand te repareren stuurt het lichaam witte bloedcellen naar de plek des onheil. Deze dringen de vaatwand binnen en veranderen daar in cellen die vetachtig materiaal opslaan, zoals cholesterol. Dat is het begin van plaquevorming. Op den duur gaat ook kalk zich afzetten in de verdikte plekken (aderverkalking) waardoor de plaque broos wordt. Dit vergroot de kans op scheurvorming en deeltjes die losschieten, met alle gevolgen van dien.

Ontstekingen aan de binnenwand van de slagaderen zijn dus voorbodes van toekomstige hart- en vaatcomplicaties. Dat verklaart de toenemende rol van ontstekings-eiwitten als biomarker bij preventie, diagnose en behandeling van cardiovasculaire aandoeningen. Zo is het ontstekings-eiwit CRP inmiddels toegevoegd aan het arsenaal bekende risicofactoren als LDL-cholesterol, bloeddruk, overgewicht en roken. In atherosclerotische plaques worden namelijk meer bindingsplaatsen gevonden voor CRP dan in gezonde vaten.

Onafhankelijke en specifieke voorspeller hart- en vaatziekten

In de onlangs gepubliceerde JUPITER studie (**justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating ro-suvastatin, red**) in *The New England Journal of Medicine* (okto-

ber 2008) is ook aangetoond dat bij patiënten met normaal cholesterol, maar een verhoogd high-sensitive C-reactive proteïn (hs-CRP) het risico op een hartaanval of beroerte toeneemt.

Veelbelovende kandidaat

Ongeveer de helft van patiënten met een hartaanval of een herseninfarct vertoont geen afwijkende cholesterol- en lipidenwaarden, maar wel ontstekingsverschijnselen. Het succes van hsCRP heeft geleid tot een verdere zoektocht naar andere, meer specifieke, inflammatoire biomarkers als onafhankelijke risicovoorspellers voor cardiovasculaire aandoeningen. Een veelbelovende kandidaat is het lipoproteïne-gebonden fosfolipase A2 (Lp-PLA2), een enzym dat gebonden is aan LDL-cholesterol en behoort tot de fosfolipase A2 superfamilie. Lp-PLA2 wordt onder meer geproduceerd door de macrofagen, die bij de afweer zijn betrokken. Deze cellen verzamelen zich onder de ontstoken bloedvatwand en gaan daarbij over tot zogeheten 'schuimcel-

risico's

len'. In deze cellen speelt het enzym Lp-PLA2 een rol bij oxidatie van LDL. De geoxideerde LDL-deeltjes bevorderen weer verdere ontstekingsreacties in de plaque. Verhoogde hoeveelheden van het enzym in het bloed duiden dan op een instabiele plaque met kans op breukvorming in de kap van de plaque. Juist daarin zit 'm de kracht van Lp-PLA2 als voorbode van cardiovasculaire problemen. Niet de plaques zelf, maar de breukvorming van de afdekkap en de daarop volgende trombose zijn immers de belangrijkste veroorzakers van coronaire 'events'. De Lp-PLA2 waarde zou dus een nieuw cardiovasculair hulpmiddel kunnen bieden om patiënten met een verhoogd risico te identificeren. Inmiddels is voor de Lp-PLA2 bepaling een commerciële test ontwikkeld, de PLAC®-test, die door de Amerikaanse FDA is toegelaten voor het identificeren van verborgen cardiovasculaire risico's. In epidemiologische studies is aangetoond dat bij patiënten met verhoogd Lp-PLA2 de kans

op een hartaanval of herseninfarct sterk afneemt door intensievere en aangepaste behandeling met cholesterolverlagers. "Dus met de PLAC-test hebben we mogelijk een reuzemiddel in handen voor een betere, snelle, non-invasieve diagnose," beaamt Paul Hugenholtz, cardioloog en emeritus hoogleraar cardiologie in het EMC Rotterdam. De inmiddels gepensioneerde cardioloog, maar nog altijd gezaghebbende autoriteit en onder meer voorzitter van de European Society of Cardiology (ESC), volgt de ontwikkelingen op de voet. Hij heeft zich grondig verdiept in de PLAC-test en kent alle studies die, vooral in Amerika – maar ook in Europa waaronder de MONICA studie – zijn uitgevoerd om de 'clinical evidence' van de test aan te tonen. "Indrukwekkend en mooie resultaten, maar ...", zo concludeert de cardioloog, "het zijn allemaal epidemiologische studies waarbij het gedrag van Lp-PLA2 achteraf is onderzocht in secundaire preventie studies in risicovolle patiëntengroepen. De vraag van de klinici is in hoeverre kan de test ook onder acute omstandigheden worden uitgevoerd en hoe voorspellend is de waarde dan."

Acute fase

Hugenholtz legt uit hoe de cardioloog oploopt tegen de beperkingen van de diagnostiek als een patiënt met hevige pijn op de borst zich meldt: "Het eerste wat we doen is natuurlijk een ECG en bij een infarct-ECG kunnen we snel overgaan tot handelen. Bij een non-specifiek ECG moeten we verder zoeken en zetten we onder meer de troponine test in. Is die positief weten we dat er al ischemische hartproblemen zijn die de pijn op de borst veroorzaken. Bij een negatieve troponine test gaan we verder met bijvoorbeeld een hsCRP bepaling, maar die is helaas niet specifiek voor een cardiale oorzaak. In dit stadium zou een specifieke, coronaire ontstekingsmarker, zoals Lp-PLA2, een absolute verrijking bieden." In het diagnostisch traject heeft de cardioloog natuurlijk ook beeldtechnieken als radionucleaire onderzoeken, MRI en coronaire angiografie ter beschikking, maar die zijn duur en arbeidsintensief. Een snelle, specifieke en eenvoudige laboratoriumtest zal volgens

Hugenholtz dan ook een welkome aanvulling zijn op het diagnostisch arsenaal. Mede door zijn inspanningen en aanbevelingen wordt de PLAC-test nu verder onderzocht in acute en klinische setting. Hiervoor zijn in Nederland vier initiatieven genomen. In het LUMC en het AMC zijn laboratorium evaluaties van therapeutische interventies al begonnen en in het UMC Groningen en de Isala Klinieken Zwolle gaan zeer binnenkort studies bij het acute coronair syndroom van start. "Allemaal prospectieve onderzoeken bedoeld om de waarde van Lp-PLA2 als onafhankelijke voorspeller in acute fase aan te tonen."

Breuk in plaque belangrijkste oorzaak hartaanval en herseninfarct

Hugenholtz hoopt dat in oktober, tijdens het najaarssymposium van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, de eerste resultaten kunnen worden besproken. Ook bespreking van de PLAC-test als onderdeel van het programma tijdens het internationale ESC symposium zou verhelderend kunnen werken. Aan dit congres, dat eind augustus in Barcelona plaatsvindt, nemen maar liefst 30.000 cardiologen deel.

Goud in handen

"Met de Lp-PLA2 bepaling is er absoluut een nieuwe test onder de zon, die zeer de moeite waard is en veel aandacht verdient," vindt Hugenholtz. Onder de auteurs van wetenschappelijke publicaties prijken namen van internationaal befaamde collega's zoals professor Wolfgang Koenig (Ulm, Duitsland) en Dr. Jeffrey Anderson (Utah, USA). Hun studies laten zien dat Lp-PLA2 een nieuwe en specifieke ontstekingsmarker is om verborgen risico's tijdig op te sporen. "Als we erin slagen de voorspellende waarde van de test ook aan te tonen in de acute setting hebben we diagnostisch goud in handen," voorspelt professor Hugenholtz. ●

Marian van Opstal

Primaire preventie

