
Lönar det sig att bestämma högsensitivt CRP?

TIMO STRANDBERG

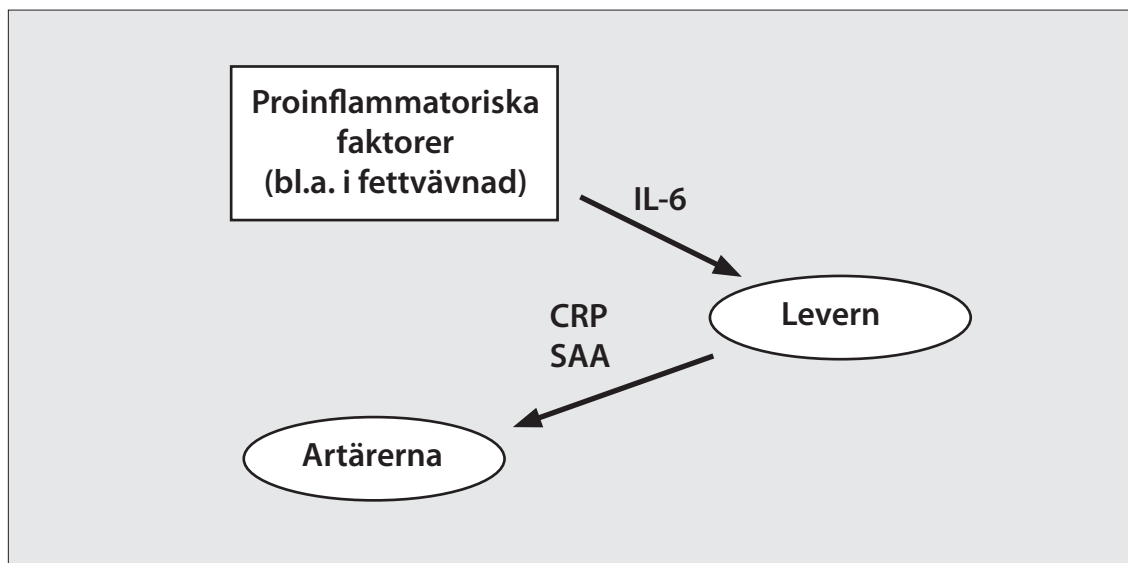
Små halter av flera så kallade inflammationsmarkörer har påvisats förutsäga risken för artärsjukdom. Det finns flest undersökningar om betydelsen av CRP (C-reaktivt protein) mätt med känslig teknik (högsensitivt CRP). Halten har samband med ökad risk för artärsjukdom enligt följande: < 1 mg/l liten risk, 1–3 mg/l medelstor risk, > 3 mg/l stor risk. Trots att CRP är en riskfaktor, visar det epidemiologiska sambandet ännu inte att CRP också skulle ha ett kausalsammanhang med artärsjukdom. Det finns dock sådant som tyder på att CRP kanske har patogenetisk betydelse, till exempel i samband med en akut kardiovaskulär händelse. Detta kan antagligen bekräftas först då man får tillgång till specifika "CRP-blockerare". Till exempel statinerna har en CRP-sänkande effekt, och undersökningar pågår där man försöker klargöra om denna effekt hos statinerna har klinisk betydelse, dels i syfte att förebygga artärsjukdomar, dels vid administrering i samband med en kardiovaskulär händelse. Fast det fortfarande finns flera öppna frågor kring användningen av högsensitivt CRP, står testet redan nu till klinikernas förfogande, och det behövs riktlinjer. Den största nyttan får man antagligen av att använda det högsensitiva CRP-värdet för att komplettera riskbedömningen för speciellt koronarsjukdom hos friska personer i en situation där riskbedömningen med traditionella mätare ger osäkert resultat. Eftersom CRP-halten kan stiga till exempel i samband med vanliga virusinfektioner, kan det behövas flera mätningar att bestämma individens grundnivå (två mätningar med två veckors intervall; den andra mätningen behövs inte om redan det första resultatet är lågt). Hos personer med stor risk (sådana som har ateroskleros eller diabetes eller friska med många riskfaktorer) måste riskfaktorerna i vilket fall som helst behandlas, och mätningen av högsensitivt CRP är inte till någon nytta.

CRP upptäcktes redan på 1930-talet. Benämningen kommer sig av att proteinet i akutskedet av en pneumokockpneumoni reagerar med pneumokockbakteriens C-polysackarid. CRP är en del av den så kallade akutfasreaktionen, som fungerar som en ospecifik försvarsmekanism bland annat mot bakterier. Speciellt de cytokiner som utsöndras av makrofagerna

(bl.a. interleukin-6) stimulerar syntesen av CRP i levern (Figur 1). Cytokinerna fungerar som ett komplicerat nätverk; en del av dem är proinflammatoriska och en del antiinflammatoriska. Cytokinerna är nyttiga i akutfasen, men i det kroniska skedet kan deras verkningar bli skadliga, och detsamma gäller troligen också för CRP. CRP har befast sin ställning vid bedömningen av akuta infektioner och inflammationer. Vid bakteriella infektioner överstiger CRP-nivån vanligen 100 mg/l, men också andra händelser som sätter igång akutfasreaktionen – som till exempel en hjärtinfarkt – kan märkbart höja CRP-värdet. Vid hjärtinfarkt stiger CRP i förhållande till muskelskadans storlek, och återspeglar på så sätt prognosen efter infarkten (1). En förhöjd CRP-nivå har också visats förutsäga bl.a. dödsrisken hos äldre personer (2).

FÖRFATTAREN

Professor **Timo Strandberg** är specialläkare i invärtes medicin och geriatrik och innehar professuren i geriatrik vid Uleåborgs universitet sedan 2005. Skribentens forskning har huvudsakligen fokuserat på kardiovaskulära sjukdomar och deras prevention samt på faktorer som påverkar den åldrande människans livskvalitet.

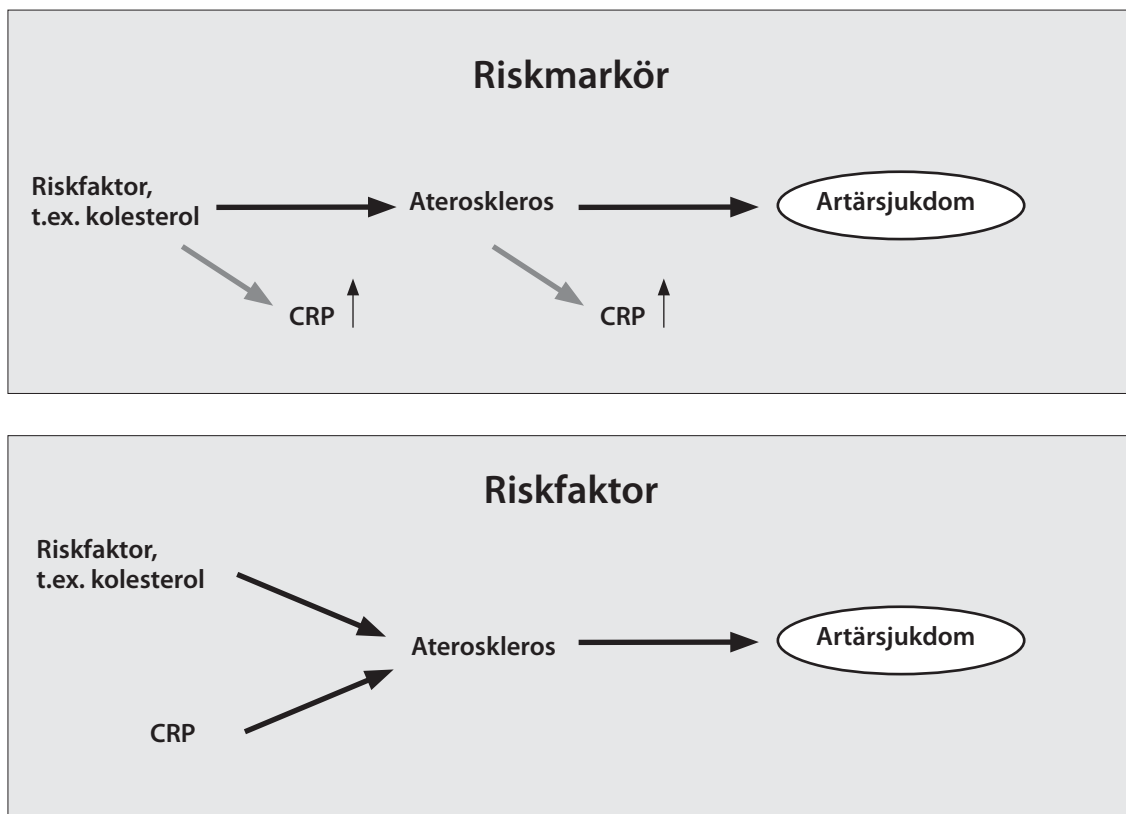


Figur 1.
Förenklat schema över stimuleringen av akutfasfaktorerna (bl.a. CRP och serumamyloid A (SAA)).
IL-6 = interleukin-6.

Traditionella bestämningsmetoder för CRP har i praktiken mätt halter överstigande 10 mg/l, och således ansågs "normalvärdet" för CRP tidigare vara < 10 mg/l. Synen på CRP:s betydelse har dock utvidgats av de högsensitiva bestämningsmetoder för CRP som togs i bruk för mer än tio år sedan, med vilka man kan mäta halter som klart understiger 1 mg/l. Det verkar också i dessa små koncentrationer vara en känslig indikator på sjukdom i kroppen, trots att det är mycket ospecifikt (3). Vid uppföljande studier som gjordes under 1990-talet kunde man flera gånger konstatera att en lindrig kronisk förhöjning (> 2–3 mg/l) av CRP förutsade kardiovaskulära händelser, speciellt koronarsjukdom. Detta är i samklang med det allt mer utbredda synsättet de senaste åren att artärsjukdomarna också är inflammatoriska sjukdomar (4). Speciellt de tidiga undersökningarna verkade tyda på att den förhöjda risken i samband med CRP-stegring var mycket stor. Senare metaanalyser har bedömt risken vid CRP-stegring som klart mindre, av storleksordningen 1,5 (5, 6). Fortfarande är man också osäker på om CRP bara är en riskmarkör, eller om det också kan ha patogenetisk betydelse som riskfaktor (Figur 2). Den möjligheten stöds av att CRP aktiverar komplement, verkar som opsonin, underlättar LDL-kolesterolets upptagning i makrofagerna, attraherar monocyter till

intiman och stimulerar vävnadsfaktorer; alla omständigheter som främjar uppkomsten av artärsjukdom. Det finns dessutom sådant som tyder på att CRP bildas också i artärväggen. Att bevisa ett kausalsamband försvåras dock av att halten högsensitivt CRP i serum höjs förutom av infektioner av också flera kända riskfaktorer för artärsjukdom, som rökning, övervikt, dyslipidemi och diabetes. Bukfetma höjer halten högsensitivt CRP, eftersom fettvävnaden utsöndrar cytokiner som stimulerar CRP-syntesen. Å andra sidan sänks CRP-halten av bl.a. viktminskning och behandling av dyslipidemi med statiner. CRP:s självständiga betydelse har också nyligen bedömts mycket kritiskt (7).

Man har dock nyligen fått indikationer på att blockering med specifika inhibitorer av CRP:s verkan begränsar storleken av en hjärtinfarkt på försöksdjur (8). I så fall kunde en CRP-stegring i samband med hjärtinfarkt ge ytterligare skada och man borde åtgärda stegringen aktivt. Kan det alltså vara så att nyttan av atorvastatin i stor dos i samband med en kardiovaskulär händelse beror på en sänkt CRP-halt? (9). Det slutliga beviset för nyttan av CRP-manipulering får man då CRP-blockerare tas i bruk. För närvarande pågår också långvariga undersökningar (bl.a. med rosuvastatin), där man speciellt försöker klarlägga vilken betydelse statinets CRP-sänkande



Figur 2. Skillnaden mellan riskfaktor och riskmarkör.

verkan har för att förebygga artärsjukdom.

Iakttagelserna om sambandet mellan CRP och artärsjukdom har lett till att man speciellt i USA mycket har övervägt att använda högsensitivt CRP (och också andra inflammationsmarkörer) för att bedöma individens risk för artärsjukdom och för att utvärdera resultatet av behandling av andra riskfaktorer. Även om det ännu finns många öppna frågor om den kliniska användningen av inflammationsmarkörer, erbjuder flera laboratorier också i Finland klinikerna högsensitiva CRP-test. År 2003 publicerade American Heart Association (AHA) och Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en översikt om och ett ställningstagande till inflammationsmarkörer vid hjärt-kärlsjukdomar (10). I översikten diskuterades vilken av de mätare som återspeglar inflammationsfaktorerna som är bäst och mest användbar, och man kom fram till att rekommendera högsensitivt CRP eftersom bestämningen är pålitlig och

reproducerbar. På basis av detta fortfarande aktuella ställningstagande och nyare tillgänglig information kan man ge följande riktlinjer för den kliniska användningen av högsensitivt CRP.

1. På vem borde högsensitivt CRP mätas?

Det finns inga randomiserade prövningar om nyttan av bestämningen. Den största nyttan får man antagligen då man använder det högsensitiva CRP-värdet för att komplettera riskbedömningen för speciellt koronarsjukdom hos friska personer. Högsensitivt CRP ersätter dock inte den traditionella riskbedömningen, och det finns inte anledning att använda bestämningen i fall där indikationerna för effektiv behandling av riskfaktorerna även annars är klara. Detta gäller personer som redan har artärsjukdom, diabetiker och friska personer

som har stor risk för artärsjukdom (risken att dö i aterosklerotiska sjukdomar under de följande tio åren 5 procent eller mera).

2. I vilka situationer borde högsensitivt CRP mätas?

Man kan tänka sig att mäta högsensitivt CRP i en situation då riskbedömningen för en frisk person blir osäker med de traditionella mätmetoderna och man vill utreda situationen ytterligare. Om det högsensitiva CRP-värdet är förhöjt (mer än 2–3 mg/l), tyder det på ökad risk för artärsjukdom och talar för effektiva åtgärder mot riskfaktorerna. Trots att exempelvis statinbehandling minskar halten av högsensitivt CRP, är nyttan av bestämningen för att följa upp svaret på läkemedelsbehandling osäker i ljuset av tillgänglig information. Som bäst pågår en stor prövning där man jämför statinbehandling med placebo hos personer med normal LDL-kolesterolnivå men förhöjt CRP (11). Resultatet kommer troligen att belysa betydelsen av CRP som självständig riskfaktor, och före det är det osäkert om man kan förklara statinernas kliniska effekt med deras – i och för sig obestridliga – inverkan på CRP.

3. Hur borde högsensitivt CRP mätas?

Det är nödvändigt att förhålla sig kritisk till ett enstaka CRP-mätresultat, eftersom det lätt kan påverkas av till exempel virusinfektioner. Det amerikanska ställningstagandet rekommenderar medeltalet av två mätningar med två veckors intervall. Om resultatet är högre än 10 mg/l rekommenderas en ny mätning. Denna andra mätning är dock onödig om redan det första resultatet är mycket lågt, till exempel mindre än 1 mg/l. Den uppmätta CRP-halten indelas i riskklasser för artärsjukdom enligt följande:

- <1,0 mg/l: liten risk
- 1,0–3,0 mg/l: medelstor risk
- > 3,0 mg/l: stor risk

Professor Timo Strandberg
Institutionen för folkhälsovetenskap
och allmän medicin
PB 5000
90014 Uleåborgs universitet
timo.strandberg@oulu.fi

Referenser

1. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Parternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345–9.
2. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057–60.
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115–126.
4. Damas JK, Aukrust P. Systemic markers of inflammation – are they useful predictive tools in coronary artery disease? *Scand Cardiovasc J* 2006;40:262–266.
5. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *NEJM* 2004;350:1387–97.
6. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *NEJM* 2004;350:1450–2.
7. Lowe GD, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:421–428.
8. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217–21.
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *JACC* 2006;48:438–445.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003;107:499–511.
11. Ridker P; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–7.