

CAT Titel	
Author	Dr. Pieter vermeersch
Supervisor	Prof. Dr. Zahur Zaman
Search verified by	Dr. Johan Frans
Date	11 maart 2003
Expiry date	11 maart 2005
Clinical bottom line	
<p>Uit verschillende retrospectieve analyses is gebleken dat hsCRP op populatieniveau naast LDL-cholesterol een belangrijke onafhankelijke risicofactor is voor een eerste of recurrent cardiovasculair incident. Deze analyses laten echter niet toe concrete uitspraken te doen betreffende de positief predictieve waarde en de incidentie van cardiovasculair lijden die geassocieerd zijn met een individueel resultaat. De reden van het verband tussen hsCRP en atherothrombose is echter tot op heden onbekend.</p> <p>Het is nog niet duidelijk of en hoe een verhoogd hsCRP concreet moet worden ingepast in de primaire preventie van coronair hartlijden (CHD). Een therapie die specifiek ingrijpt op CRP bestaat niet. Er zijn aanwijzingen dat hsCRP bepaling mogelijk helpt om in de groep van patiënten met een matig hoog cholesterol (130mg/dL-159 mg/dL) die patiënten te identificeren die voordeel hebben van een primaire preventieve behandeling met statines. Dit dient echter nog prospectief dubbel-blind te worden onderzocht.</p> <p>Wat de potentiële rol van hsCRP in het kader van secundaire preventie betreft is, lijkt het onwaarschijnlijk dat bepaling van hsCRP nuttig zal zijn aangezien de huidige guidelines over het algemeen reeds een agressief gebruik van secundair preventieve interventies aanraden.</p> <p>Er blijven nog een aantal vragen onbeantwoord in verband met standaardisering, betrouwbaarheid en rapportering van de hsCRP meting. Zo is het is nog niet duidelijk welke grenswaarden dienen te worden gehanteerd. De grenswaarden zoals die door de AHA/CDC recommendations worden voorgesteld dienen nog prospectief te worden geëvalueerd.</p> <p>Rekening houdend met deze bedenkingen, de problemen in verband met standaardisatie en het ontbreken van prospectieve studies die het nut van hsCRP bepaling voor primaire en secundaire preventie van CHD aantonen, lijkt het nog vroeg om hsCRP aan te bieden in het UZLeuven voor risico-analyse in het kader van preventie van CHD.</p>	
Clinical/ Diagnostic scenario	
<p>Cardiovasculair lijden (CVD) ten gevolge van atherosclerose is zowel bij mannen als bij vrouwen de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld. Niettegenstaande de enorme vooruitgang die in de laatste 50 jaar is geboekt in de behandeling van CVD is CVD vandaag de dag door de toenemende vergrijzing de belangrijkste doodsoorzaak in de geïndustrialiseerde wereld, zowel bij mannen als bij vrouwen.</p> <p>Dyslipidemie en meer specifiek hypercholesterolemie is een belangrijke oorzaak van coronair hartlijden (CHD). LDL is het belangrijkste atherogene lipoproteïne en de LDL fractie bevat typisch 60-70% van het totaal serumcholesterol.</p> <p>In het kader van primaire preventie van CHD ten gevolge van atherosclerose gebeurt een initiële risico-evaluatie op basis van het berekend LDL-C waarbij met een aantal andere risicofactoren wordt rekening gehouden. (tabel)</p> <p>De laatste jaren is uit verschillende grote trials gebleken dat LDL-verlagende medicaties efficiënt en veilig kunnen worden gebruikt in het kader van primaire (en secundaire) preventie van CHD. Dit bleek bovendien niet alleen zo bij patiënten met een hoog cholesterol (LDL-C >160 mg/dL) maar ook bij patiënten met een lager cholesterol.</p>	

Hierbij is het belangrijk op te merken dat meer dan 50% van de mensen die een AMI doen een cholesterol van <160 mg/dL hebben. Daarom wordt druk gezocht naar nieuwe strategieën om die patiënten te identificeren die voor primaire preventie in aanmerking komen.

Questions

- 1) Heeft het bepalen van high sensitivity CRP als risicomarker een toegevoegde waarde in de context van primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden?
- 2) Dienen we aan het UZLeuven hsCRP aan te bieden in het kader van risicoanalyse voor CHD?

Search terms

High sensitivity C-reactive protein, heart disease, guideline, detection

- Pubmed
- Cochrane library: no results
- national Guideline Clearinghouse
- Sumsearch
- Google
- websites van het AHA, ACC, ESC, CDC, NHLBI

Relevant Article(s)/ References

Guidelines

- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH publication No. 02-5215 September 2002. (referred to by AHA, ACC, CDC)
- The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis 2002 Amended Version

Recommendations

- Markers of Inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for the healthcare professionals from the centers of disease control and prevention and the american heart association. *Circulation* 2003;107:499.

Review

- High sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. N. Rifai et Al. *Clin. Chem* 2001;47:403-11

Expert opinion

- High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. P. Ridker *Circulation* 2001;103:1813-19.
- C-reactive protein: To screen or not to screen? L. Mosca; *N Engl J Med* 2002;347:1615-6.
- Is high sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? I. Kushner et al. Sehgal *Arch Int Med* 2002;162:867-9.
- Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. P. Ridker *Circulation* 2003;107:363-69.
- Coming of age of C-reactive protein: using inflammatory markers in cardiology. Yeh, et Willerson *Circulation* 2003;107:370-2.
- The fire that burns within: C-reactive protein. D. Kereiakes *Circulation* 2003;107:373-4.
- Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. I. Jialal et Al. *Am J Cardiol* 2003;91:200
- C reactive protein risk prediction: low specificity, high sensitivity. W. Koenig et M. Pepys *Ann Intern Med* 2002;136:550-52

Artikels

- Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
- Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65
- Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. L. Roberts et Al. *Clin Chem*

2000;46:461-68.

- Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2 L. Roberts et Al. *Clin Chem* 2001;47:418-25.

Potential conflict of Interest

De belangrijkste publicaties betreffende het potentieel gebruik van hsCRP als cardiovasculaire risicomarker zijn allemaal door de groep van N. Rifai en P. Ridker uit Boston gedaan. P. Ridker heeft aangegeven dat hij co-uitvinder is van patenten betreffende het gebruik van inflammatoire bio-markers in cardiovasculair hartlijden.

In verschillende artikels van Rifai is sprake van het feit dat de hsCRP-test van Dade-Behring, door zijn groep gevalideerd op basis van hun ELISA techniek, goedgekeurd is door de FDA voor cardiovasculaire risico-predictie. Dade Behring merkt op dat de FDA-approval essentieel het bepalen van CRP in serum en plasma betreft voor infectie, weefselbeschadiging, inflammatoire aandoeningen en aanverwante ziekten. Er is in de summary en explanation sectie wel sprake van het feit dat "the test may add to the predictive value of other markers used to assess the risk of cardiovascular disease" (letter-to-the-editor R. Ayash in *Clin Chem* 2001;41:1743).

Critical Appraisal

Inflammatoire markers en cardiovasculair lijden

De laatste 10 tot 15 jaar is het meer en meer duidelijk geworden dat atherosclerose niet zozeer een degeneratieve ziekte is die zich over verschillende decaden ontwikkelt, doch eerder een aandoening die het gevolg is van een chronische inflammatoire response-to-injury die plots een klinische horizon kan bereiken door plaque-ruptuur en thrombose.

Deze pathofysiologische inzichten doen de hoop ontstaan dat men door het meten van inflammatoire parameters het aan de gang zijnde ontstekingsproces zou kunnen identificeren en opvolgen. De associatie tussen WBC en fibrinogeen en CHD werd trouwens reeds in de jaren tachtig geobserveerd in verschillende prospectieve studies.

Verschillende potentiële markers zijn onderzocht ([tabel](#))

Waarom hsCRP als inflammatoire marker?

Rekening houdend met het wetenschappelijk bewijs, de commerciële beschikbaarheid van goede assays, standaardisatie en precisie stelt het joint scientific statement van de AHA en het CDC betreffende het gebruik van inflammatoire markers in het kader van cardiovasculair hartlijden ([ref](#)) dat high sensitivity CRP (hsCRP) momenteel de beste kandidaat inflammatoire marker is voor gebruik in de klinische praktijk.

Hoe moet hsCRP worden bepaald?

Voor inschatting van het cardiovasculair risico worden CRP waarden gemeten in de grootte-orde van 0,3-10 mg/L. Deze vallen buiten het bereik van klassieke CRP-meetmethodes. Er zijn verschillende kits op de markt die toelaten het high sensitivity CRP (hsCRP) te bepalen. De coefficient of variation van deze methoden is over het algemeen <10% voor waarden tussen 0.3-10 mg/L.

De AHA/CDC Recommendations stellen dat hsCRP, om de binnen-individuele variabiliteit te beperken, in een metabool stabiele patiënt zonder duidelijke tekenen van inflammatie of infectie. Er wordt een gemiddelde gemaakt van 2 metingen (nuchter of niet-nuchter), liefst met een interval van 2 weken. Indien het resultaat van een meting >10mg/L is, wordt deze niet meegeteld en wordt een nieuwe meting gedaan 2 weken later en moet worden gekeken of er geen duidelijke bron van infectie of inflammatie is. Meer dan 95% van de personen hebben een hsCRP <10mg/L en hsCRP

in de volwassen populatie is na een log-transformatie ongeveer normaal verdeeld. Hierbij dient te worden aangestipt dat retrospectieve analyses rond hsCRP als cardiovasculaire risicomarker gebeurt zijn op basis van 1 bepaling (hetgeen logisch is). Op basis van een meta-analyse van >15 populaties en >40.000 personen, uitgevoerd in het kader van de opstelling van de AHA/CDC Recommendations, stellen deze om de volgende cut-off waarden te gebruiken die ongeveer overeenkomen met de tertielen van hsCRP in de volwassen populatie:

Laag risico: <1,0 mg/L

Matig risico: 1,0-3,0 mg/L

Hoog risico: >3,0 mg/L

Het hoogste tertiel heeft ongeveer een relatief risico van 2 ten opzichte van het laagste tertiel. Het is echter niet mogelijk om te zeggen wat een dergelijk relatief risico concreet betekend en of een dergelijke indeling nuttig is in het kader van preventie van CHD. Dit dient geëvalueerd te worden in prospectieve studies.

Er zijn ook nog een aantal problemen betreffende standaardisatie.

Daarnaast zorgt het ontbreken van wetenschappelijk ondersteunde grenswaarden ervoor dat het niet echt mogelijk is om de accurateheid (positief predictieve waarde, aantal vals positieven) en de reproduceerbaarheid (herhaalde meting, biologische variabiliteit) van resultaten te beoordelen.

Verder onderzoek is daarom volgens de AHA/CDC recommendations nodig om de positief predictieve waarde en de incidentie van CHD die met verschillende hsCRP resultaat geassocieerd zijn te definiëren en beter gedefinieerde cut-off waarden te bepalen.

HsCRP in de primaire preventie van CHD

Om het mogelijke verband tussen hsCRP en het ontstaan van CHD zijn verschillende retrospectieve analyses uitgevoerd op gegevens van vroeger uitgevoerde studies.

In 1997 hebben Ridker et Al. de resultaten van een een nested case-control studie uitgevoerd op gegevens van de Physician's health study voorgesteld (*N Engl J Med* 2002;347:1557). Deze studie toonde een associatie tussen het CRP-kwartiel en enerzijds het risico op AMI en anderzijds het risico op CVA. De associatie is zowel bij rokers als niet rokers aanwezig. (tabel). Het risico op AMI bleef stabiel over de tijd. (tabel)

Daarnaast bleek CRP een onafhankelijke risicofactor te zijn voor AMI ten opzichte van verschillende lipiede en niet-lipiede risicofactoren. (tabel)

In 2000 publiceerden Ridker et Al. de resultaten van een nested case-control studie uitgevoerd op gegevens van de Women's Health Study (*N Engl J Med* 2000;342:836-43). Er werd een post-hoc een nested case-control analyse gedaan waarbij men gematched patiënten vergeleek. Hieruit bleek dat de associatie tussen hsCRP en risico op CVD ook aanwezig is bij post-menopauzale vrouwen en dat hsCRP een onafhankelijke risicofactor. (tabel)

Het probleem van beide studies is dat voor deze case-control analyses ingewikkelde statistiek nodig was waarbij voor tal van factoren moest worden gecorrigeerd.

In 2001 publiceerden Ridker et Al. een analyse die was uitgevoerd op de participanten aan de AFCAPS/TexCAPS studie. (*N Engl J Med* 2001;344:1959-65). 57 participanten werden dubbel-blind gevolgd. Dit waren die personen waarvoor bloedstalen beschikbaar waren. Er bleek een duidelijke associatie te zijn tussen hsCRP en CHD. Wanneer de participanten werden opgedeeld in hoog en laag LDL-C (mediaan 149 mg/dL) en hoog en laag hsCRP (mediaan 1,6 mg/L) bleek dat het risico op CVD ongeveer even groot was in de hoog LDL-laag CRP groep als in de laag LDL-hoog

CRP groep. Bovendien was het number-to-treat om een event te voorkomen het laagst in de laag LDL-hoog CRP groep. Wanneer de TC/HDL-C ratio werd gebruikt werd hetzelfde geobserveerd (tabel) (figuur) HsCRP 1 jaar na start van Statines was 15% lager dan baseline, terwijl er geen verandering was in de placebo-groep. Hieruit blijkt dat hsCRP bepaling mogelijk kan helpen om in de groep van patiënten met een matig hoog cholesterol (130mg/dL-159 mg/dL) die patiënten te identificeren die voordeel hebben van een primaire preventieve behandeling met statines. Dit dient echter dubbel-blind en prospectief te worden bewezen.

In 2002 publiceerden Ridker et Al. een prospectieve analyse op 27.939 participanten aan de Women's Health Study. Hieruit bleek dat hsCRP bij post-menopauzale vrouwen zonder Hormone replacement Therapy een sterkere predictor is van CVD dan LDL-C. (tabel) Bovendien lijkt hsCRP bepaling de Framingham risk score, gebruikt voor risico-inschatting, te verfijnen. (tabel)

Deze studies en andere (figuur) tonen aan dat hsCRP op populatie-niveau zowel bij mannen als bij vrouwen (figuur) een onafhankelijke risicomarker is voor de ontwikkeling van CVD en meer specifiek CHD. De reden voor het verband tussen CRP en atherothrombose is echter tot op heden onbekend. HsCRP mag dan ook niet beschouwd worden als een risicofactor. Deze analyses waarbij gekeken is naar relatieve risico's in subpopulaties laten echter niet toe concrete uitspraken te doen betreffende de positief predictieve waarde en de incidentie van cardiovasculair lijden die geassocieerd zijn met een individueel resultaat.

Daarnaast is het ook nog niet duidelijk hoe een verhoogd CRP concreet moet worden ingepast in de primaire preventie van CHD. hsCRP zou kunnen helpen bij voor een verfijning van de Framingham risk score. Een therapie die specifiek ingrijpt op CRP bestaat niet. Er zijn wel aanwijzingen dat hsCRP zou kunnen helpen om in het kader van primaire preventie van CHD die mensen te identificeren die in aanmerking zouden komen voor behandeling met statines. Nieuwe prospectieve studies zijn nodig om duidelijkheid te verschaffen over het feit of hsCRP een toegevoegde waarde biedt in termen van event-free survival en mortaliteit voor primaire preventie van CHD en of hsCRP screening kosten-efficiënt is.

Secundaire preventie

Uit verschillende studies is gebleken dat hsCRP is bij patiënten met onstabiele angor en AMI geassocieerd met het optreden op lange termijn van nieuwe acute coronaire incidenten. Er blijkt ook een verband te zijn met in-hospital survival na een ACI.

Er zijn echter momenteel nog geen duidelijke aanwijzingen dat het gebruik van hsCRP in het kader van secundaire preventie zinvol zou zijn.

Aangezien de huidige guidelines over het algemeen reeds een aggressief gebruik van secundair preventieve interventies aanraden, is de potentiële rol van hsCRP in het kader van secundaire preventie beperkt aangezien het onwaarschijnlijk is dat hsCRP het beleid zal beïnvloeden.

Comment: evaluatie bestaande technieken

Er zijn 2 artikels gepubliceerd waarin verschillende hsCRP methoden worden vergeleken door de groep van Rifai. Hierbij werden in totaal 8 verschillende methoden vergeleken met de methode van Dade-Behring (tabel). Deze methode werd door de groep van Rifai gevalideerd voor bepalen van hsCRP en door deze groep vervolgens in verschillende publicaties gebruikt (opmerking).

De 9 assays zijn op 3 verschillende methoden gebaseerd: immunonephelometrie, immunoturbidimetrie en immunoluminometrie (tabel).

Eerst werd de CV voor de meeste methoden was minder dan 10%. Het maximale verschil van de grenswaarde in mg/L, uitgedrukt in procent, ten opzichte van Dade-Behring was echter -20% tot 38% voor het 25ste percentiel, -13 tot 27% voor het 50ste percentiel en -6% tot 25% voor het 75ste percentiel. Hieruit blijkt dat er nog problemen zijn in verband met standaardisatie. Er waren 4 methoden waarvoor 92-95% van de patiënten in hetzelfde kwartiel werden ingedeeld.

Comment: Reactie Professor Muls

Na publicatie van de AHA/CDC recommendations lijkt het volgens professor Muls, los van methodologische bezwaren, het moment om hsCRP aan te bieden voor risico-evaluatie.

Modified from: Sackett DL. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM: Churchill Livingstone, 2000

Primary Prevention: Risk Status Based on LDL and the Presence of CHD Risk Factors Other Than LDL Cholesterol

LDL-Cholesterol

- <100 mg/dL: optimal
- 100-129 mg/dL: near optimal
- 130-159 mg/dL: borderline high
- 160-190mg/dL: high
- >190mg/dL: very high

LDL-C values of <100 mg/dL are associated with a very low risk of developing CHD. The group of high and very high LDL-C on the other hand are characterised by a marked acceleration of the development of atherosclerosis. This group has been the major focus for the use of cholesterol-lowering medication for primary prevention of CHD.

Positive Risk Factors

- Age
 - Male: 45 years
 - Female: 55 years
 - Family history of premature CHD (definite myocardial infarction or sudden death before 55 years of age in father or other male first-degree relative, or before 65 years of age in mother or other female first-degree relative)
- Current cigarette smoking
- Hypertension (140/90 mmHg, * or on antihypertensive medication)
- Low HDL cholesterol (<40 mg/dL *)

Negative (protective) Risk Factor

- High HDL cholesterol (60 mg/dL)
-

High risk, defined as a net of two or more CHD risk factors, leads to more vigorous intervention in primary prevention. Age (defined differently for men and for women) is treated as a risk factor because rates of CHD are higher in the older than in the young, and in men than in women of the same age. Obesity is not listed as a risk factor because it operates through other risk factors that are included (hypertension, hyperlipidemia, and decreased HDL cholesterol, as well as diabetes mellitus, which is treated as a CHD equivalent—see section II. 12.b), but it should be considered a target for intervention. Physical inactivity is not listed as a risk factor to modify treatment goals for LDL cholesterol, but it too should be considered a target for intervention, and physical activity is recommended as desirable for everyone. High risk due to CHD or its equivalents is addressed directly in the algorithm.

* Confirmed by measurements on several occasions.

If the HDL-cholesterol level is 60 mg/dL, subtract one risk factor (because high HDL-cholesterol levels decrease CHD risk).

Aangepast uit: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH publication No. 02-5215 September 2002. (referred to by AHA, ACC, CDC)

Inflammatory Markers for Consideration as Predictors of Cardiovascular Risk

Adhesion molecules
Cytokines
Acute-phase reactants
Fibrinogen
SAA
CRP
WBC count
Other (eg, erythrocyte sedimentation rate)

Patient Characteristics and Conditions Associated With Increased or Decreased Levels of hs-CRP

Increased Levels	Decreased Levels
Elevated blood pressure	
Elevated body mass index	Moderate alcohol consumption
Cigarette smoking	Increased activity/endurance exercise
Metabolic syndrome/diabetes mellitus	Weight loss
Low HDL/high triglycerides	Medications
Estrogen/progestogen hormone use	Statins
Chronic infections (gingivitis, bronchitis)	Fibrates
Chronic inflammation (rheumatoid arthritis)	Niacin

Uit: Markers of Inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for the healthcare professionals from the centers of disease control and prevention and the american heart association. Circulation 2003;107:499.

Recommendations for Clinical and Public Health Practice

Procedure Should Be Performed (Class I)	Conflicting Evidence/Opinion: Weight in Favor of Usefulness/Efficacy (Class IIa)	Conflicting Evidence/Opinion: Usefulness/Efficacy Less Well Established (Class IIb)	Procedure Should Not Be Performed (Class III)
Science			1. The entire adult population should not be screened for hs-CRP for purposes of cardiovascular risk assessment. (Class III, Level of Evidence C)
Clinical Practice	1. Measurement of hs-CRP is an independent marker of risk and, in those judged at intermediate risk by global risk assessment (10 to 20% risk of CHD per 10 years), at the discretion of the physician, may help direct further evaluation and therapy in the primary prevention of CVD. The benefits of such therapy based on this strategy remain uncertain. (Class IIa, Level of Evidence B)	2. Measurement of hs-CRP is an independent marker of risk and may be used at the discretion of the physician as part of a global coronary risk assessment in adults without known CVD. The benefits of this strategy remain uncertain. (Class IIb, Level of Evidence C) 3. hs-CRP levels may be useful in motivating patients to improve lifestyle behaviors. The benefits of this strategy remain uncertain. (Class IIb, Level of Evidence C)	
	4. Patients with persistently unexplained, marked elevation of hs-CRP (>10mg/L) after repeated testing should be evaluated for		

noncardiovascular etiologies.
(Class IIa, Level of Evidence
B)

5. Other inflammatory markers (cytokines, other acute-phase reactants) should not be measured for the determination of coronary risk in addition to hs-CRP. (Class III, Level of Evidence C)

6. In patients with stable coronary disease or acute coronary syndromes, hs-CRP measurement may be useful as an independent marker of prognosis for recurrent events, including death, MI, and restenosis after PCI. The benefits of therapy based on this strategy remain uncertain. (Class IIa, Level of Evidence B)

7. Application of secondary prevention measures should not depend on hs-CRP determination. (Class III, Level of Evidence A) 8. Application of management guidelines for acute coronary syndromes should not be dependent on hs-CRP levels. (Class III, Level of Evidence A) 9. Serial testing of hs-CRP should not be used to monitor effects of treatment. (Class III, Level of Evidence C)

Laboratory Testing

1. Of current inflammatory markers identified, hs-CRP has the analyte and assay characteristics most conducive to use in practice. (Class IIa, Level of Evidence B)

2. Measurement of markers should be done twice (averaging results), optimally two weeks apart, fasting or nonfasting in metabolically stable patients. If hs-CRP level

is >10 mg/L, test should be repeated and patient examined for sources of infection or inflammation. (Class IIa, Level of Evidence B)

3. hs-CRP levels, using standardized assays, categorize patients as follows:

Relative Risk Category and Average hs-CRP Level

Low <1 mg/L

Average 1.0 to 3.0 mg/L

High >3.0 mg/L

(Class IIa, Level of Evidence B)

4. hs-CRP results should be expressed as mg/L only. (Class I, Level of Evidence C)

Uit: Markers of Inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for the healthcare professionals from the centers of disease control and prevention and the american heart association. Circulation 2003;107:499.

Table 1. Summary information for hs-CRP methods.

Reagent manufacturer	Reagent description	Methodology	Analyzer	Manufacturer's claimed assay range, mg/L	Limit of detection, mg/L	Limit of quantification mg/L
Dade Behring (Dade)	N High Sensitivity CRP	IN	BN II	0.175–11 (initial dilution)	0.02	0.15
Daiichi	Pure Auto S CRP	IT	Hitachi 911	0.2–60	0.04	0.31
Denka Seiken (Denka)	CRP-Latex (II) High Sensitive Application	IT	Hitachi 911	0.05–10	0.03	0.23
Diagnostic Products Corporation (DPC)	CRP	IL	IMMULITE 2000	0.1–250	0.02	0.19
Iatron	HS-CRP	IT	Hitachi 911	0.05–4	0.005	0.11
Kamiya	K-Assay CRP (I)	IT	Hitachi 917	0.1–20	0.32	0.25
Olympus	CRP (Latex) Sensitive Application	IT	Olympus AU640	0.5–20	0.08	0.26
Roche	Tina-quant CRP (Latex) US	IT	Hitachi 917	0.1–20	0.21	0.19
Wako	CRP-UL	IT	Hitachi 917	0.05–10	0.06	0.11

1) IN, immunonephelometric; IT, immunoturbidimetric; IL, immunoluminometric.

Uit: Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2 L. Roberts et Al. *Clin Chem* 2001;47:418-25.

Analysis Physician's Health Study (1997 NEJM)

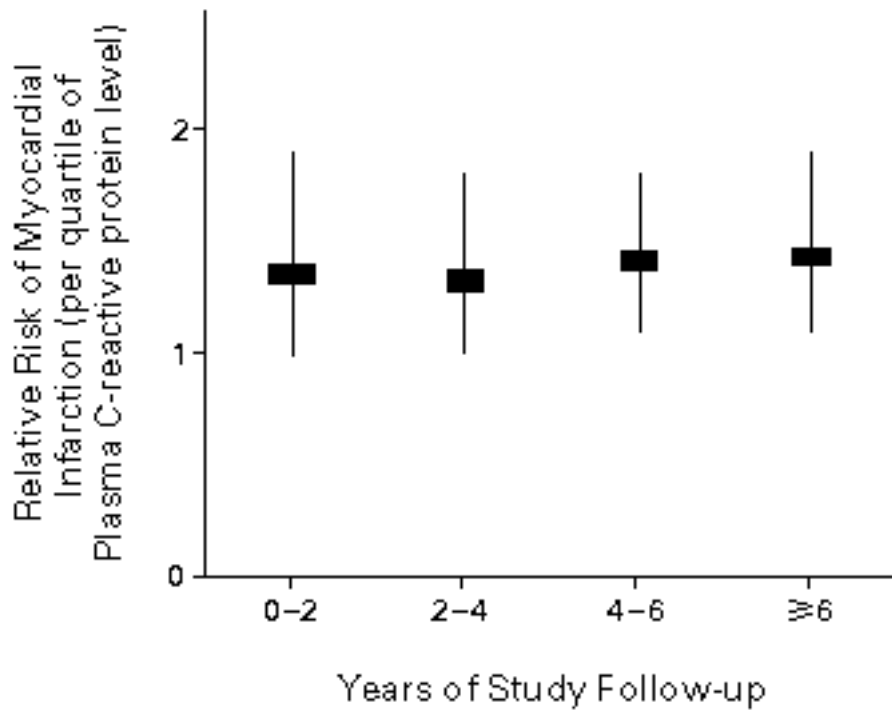
TABLE 3. RELATIVE RISK OF FUTURE MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE, AND VENOUS THROMBOSIS ACCORDING TO BASE-LINE PLASMA CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN.

VASCULAR EVENT*	QUARTILE OF C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION (mg/liter)				P FOR TREND
	≤0.55	0.56–1.14	1.15–2.10	≥2.11	
Myocardial infarction (total cohort)					
Relative risk	1.0	1.7	2.6	2.9	<0.001
95% CI	—	1.1–2.9	1.6–4.3	1.8–4.6	
P value	—	0.03	<0.001	<0.001	
Myocardial infarction (nonsmokers)					
Relative risk	1.0	1.7	2.5	2.8	<0.001
95% CI	—	1.0–2.8	1.5–4.1	1.7–4.7	
P value	—	0.06	<0.001	<0.001	
Ischemic stroke					
Relative risk	1.0	1.7	1.9	1.9	0.03
95% CI	—	0.9–2.9	1.1–3.2	1.1–3.3	
P value	—	0.07	0.02	0.02	
Venous thrombosis					
Relative risk	1.0	1.1	1.2	1.3	0.38
95% CI	—	0.6–2.0	0.7–2.3	0.7–2.4	
P value	—	0.78	0.51	0.42	

*CI denotes confidence interval.

Uit:Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

Figure 1: Relative risk and 95% Confidence Interval of a first Myocardial Infarction with Each Increasing Quartile of Baseline C-Reactive Protein Values according to year of follow-up.



Uit: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

Table

TABLE 5. RELATIVE RISK OF FUTURE MYOCARDIAL INFARCTION, ACCORDING TO BASE-LINE PLASMA CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN, ADJUSTED FOR LIPID AND NONLIPID VARIABLES.*

VARIABLES ADJUSTED FOR	QUARTILE OF C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION (mg/liter)				P FOR TREND
	≤0.55	0.56-1.14	1.15-2.10	≥2.11	
Total and HDL cholesterol					
Adjusted relative risk	1.0	1.8	2.2	2.3	0.002
95% CI	—	1.0-3.1	1.3-3.7	1.4-3.9	
P value	—	0.05	0.004	0.002	
Triglycerides					
Adjusted relative risk	1.0	1.8	2.1	2.8	<0.001
95% CI	—	1.0-3.2	1.2-3.7	1.6-4.9	
P value	—	0.06	0.008	<0.001	
Lipoprotein(a)					
Adjusted relative risk	1.0	2.0	2.5	2.5	<0.001
95% CI	—	1.2-3.4	1.5-4.2	1.5-4.2	
P value	—	0.01	<0.001	<0.001	
t-PA antigen					
Adjusted relative risk	1.0	1.7	1.9	2.9	0.002
95% CI	—	0.9-3.4	1.0-3.6	1.5-5.6	
P value	—	0.13	0.06	0.002	
Total homocysteine					
Adjusted relative risk	1.0	1.8	2.9	3.6	<0.001
95% CI	—	1.1-3.1	1.7-4.8	2.1-5.9	
P value	—	0.02	<0.001	<0.001	
D-Dimer					
Adjusted relative risk	1.0	2.2	2.4	2.7	0.001
95% CI	—	1.2-4.1	1.3-4.2	1.5-4.7	
P value	—	0.007	0.003	<0.001	
Fibrinogen					
Adjusted relative risk	1.0	2.2	2.2	2.9	0.01
95% CI	—	1.1-4.7	1.0-4.4	1.4-5.9	
P value	—	0.04	0.04	0.005	
Body-mass index, diabetes, history of hypertension, and family history of coronary artery disease					
Adjusted relative risk	1.0	1.5	2.4	2.6	<0.001
95% CI	—	0.9-2.5	1.5-4.0	1.6-4.4	
P value	—	0.14	<0.001	<0.001	

*All models were further adjusted for random assignment of patients to receive aspirin and beta carotene. CI denotes confidence interval.

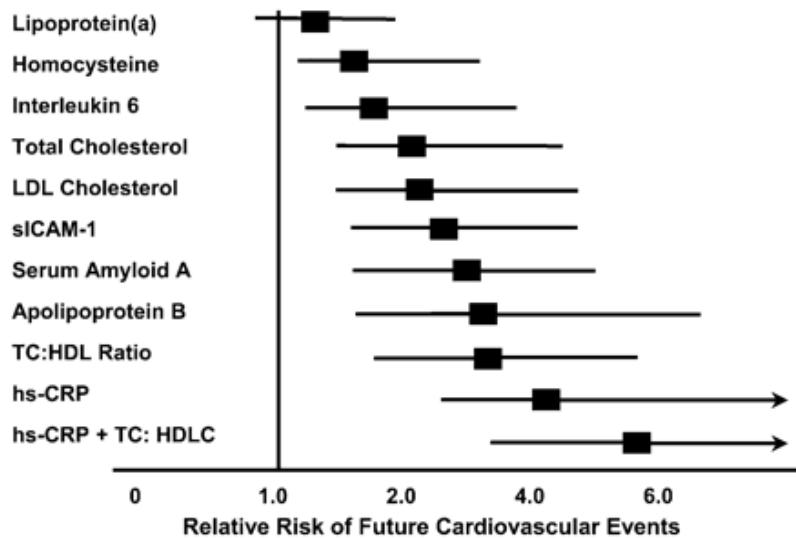
Uit:Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

Analysis Women's Health Study (NEJM 2000)

TABLE 3. RELATIVE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS ACCORDING TO BASE-LINE PLASMA LEVELS OF MARKERS OF INFLAMMATION AND LIPIDS.*

VARIABLE	QUARTILE OF PLASMA LEVEL				P VALUE FOR TREND
	1	2	3	4	
High-sensitivity C-reactive protein					
Median — mg/dl	0.06	0.19	0.38	0.85	
Relative risk (95% CI)	1.0	2.1 (1.0-4.5)	2.1 (1.0-4.4)	4.4 (2.2-8.9)	<0.001
Serum amyloid A					
Median — mg/dl	0.25	0.43	0.62	1.17	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.8 (0.9-3.6)	1.9 (0.9-3.8)	3.0 (1.5-6.0)	0.002
Soluble intercellular adhesion molecule type 1					
Median — ng/ml	228.7	273.9	319.1	439.3	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.5 (0.7-3.1)	2.0 (1.0-4.1)	2.6 (1.3-5.1)	0.004
Interleukin-6					
Median — pg/ml	0.82	1.15	1.58	2.70	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.3 (0.6-2.7)	1.4 (0.7-2.8)	2.2 (1.1-4.3)	0.02
Total cholesterol					
Median — mg/dl	176	206	224	267	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.2 (0.6-2.3)	1.7 (0.9-3.3)	2.4 (1.3-4.7)	0.003
LDL cholesterol					
Median — mg/dl	88.4	108.9	127.4	156.6	
Relative risk (95% CI)	1.0	0.9 (0.4-1.9)	1.7 (0.9-3.3)	2.4 (1.3-4.6)	0.001
HDL cholesterol					
Median — mg/dl	34.5	44.5	54.9	68.5	
Relative risk (95% CI)	1.0	0.5 (0.3-0.8)	0.5 (0.2-0.8)	0.3 (0.2-0.6)	0.001
Apolipoprotein A-I					
Median — mg/dl	127	152	176	212	
Relative risk (95% CI)	1.0	0.8 (0.4-1.4)	0.4 (0.2-0.8)	0.8 (0.4-1.4)	0.1
Apolipoprotein B-100					
Median — mg/dl	86	104	121	149	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.1 (0.5-2.3)	1.6 (0.8-3.3)	3.4 (1.8-6.8)	<0.001
Lp(a) lipoprotein					
Median — mg/liter	16	55	107	329	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.0 (0.5-1.9)	1.1 (0.6-2.1)	1.3 (0.7-2.4)	0.4
Ratio of total cholesterol to HDL cholesterol					
Median	3.06	4.00	4.80	6.34	
Relative risk (95% CI)	1.0	0.8 (0.3-1.5)	1.7 (0.9-3.4)	3.4 (1.8-5.9)	<0.001
Homocysteine					
Median — μ mol/liter	8.2	10.3	12.1	15.7	
Relative risk (95% CI)	1.0	1.1 (0.6-2.2)	1.1 (0.5-2.1)	2.0 (1.1-3.8)	0.02

*P values were calculated by logistic-regression analyses. In all models, subjects were matched according to age and smoking status, and all models were adjusted for random assignment to aspirin or vitamin E. CI denotes confidence interval, LDL low-density lipoprotein, and HDL high-density lipoprotein. To convert values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.



Uit: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

Analysis AFCAPS/TexCAPS (NEJM 2001)

TABLE 2. NUMBERS OF ACUTE CORONARY EVENTS, RATES OF EVENTS, RELATIVE RISKS, AND NUMBERS NEEDED TO TREAT WITH LOVASTATIN TO PREVENT ONE EVENT, ACCORDING TO BASE-LINE LEVELS OF LDL CHOLESTEROL AND C-REACTIVE PROTEIN.*

SUBGROUP	LOVASTATIN GROUP		PLACEBO GROUP		RELATIVE RISK OF ACUTE CORONARY EVENTS (95% CI)	NO. NEEDED TO TREAT
	NO. OF EVENTS/ NO. OF PARTICIPANTS	RATE OF EVENTS	NO. OF EVENTS/ NO. OF PARTICIPANTS	RATE OF EVENTS		
LDL <median	41/1444	0.027	54/1432	0.036	0.74 (0.49–1.11)	113
LDL >median	44/1450	0.029	77/1416	0.053	0.53 (0.37–0.77)	42
LDL <median, C-reactive protein <median	19/726	0.025	17/722	0.022	1.08 (0.56–2.08)	—
LDL <median, C-reactive protein >median	22/718	0.029	37/710	0.051	0.58 (0.34–0.98)	48
LDL >median, C-reactive protein <median	15/709	0.020	37/711	0.050	0.38 (0.21–0.70)	33
LDL >median, C-reactive protein >median	29/741	0.038	40/705	0.055	0.68 (0.42–1.10)	58

*The rates of events and the numbers needed to treat to prevent one event were calculated on the basis of five patient-years at risk. CI denotes confidence interval.

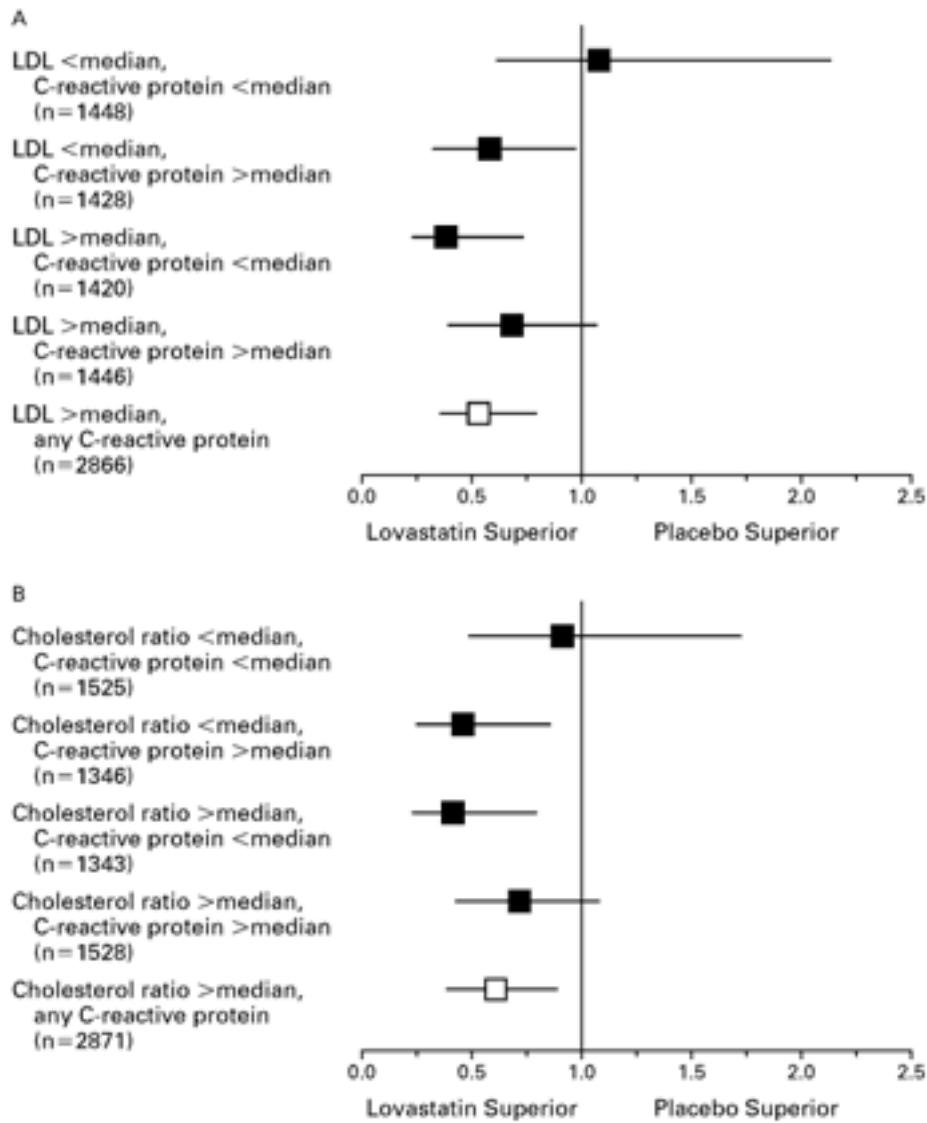
TABLE 3. NUMBERS OF ACUTE CORONARY EVENTS, RATES OF EVENTS, RELATIVE RISKS, AND NUMBERS NEEDED TO TREAT WITH LOVASTATIN TO PREVENT ONE EVENT, ACCORDING TO BASE-LINE RATIO OF TOTAL TO HDL CHOLESTEROL AND C-REACTIVE PROTEIN LEVEL.*

SUBGROUP	LOVASTATIN GROUP		PLACEBO GROUP		RELATIVE RISK OF ACUTE CORONARY EVENTS (95% CI)	NO. NEEDED TO TREAT
	NO. OF EVENTS/ NO. OF PARTICIPANTS	RATE OF EVENTS	NO. OF EVENTS/ NO. OF PARTICIPANTS	RATE OF EVENTS		
Cholesterol ratio <median	36/1412	0.024	55/1459	0.036	0.63 (0.41–0.95)	86
Cholesterol ratio >median	49/1482	0.032	76/1389	0.053	0.59 (0.41–0.85)	47
Cholesterol ratio <median, C-reactive protein <median	19/762	0.024	20/763	0.025	0.88 (0.47–1.67)	983
Cholesterol ratio <median, C-reactive protein >median	17/650	0.025	35/696	0.050	0.47 (0.27–0.85)	43
Cholesterol ratio >median, C-reactive protein <median	15/673	0.021	34/670	0.050	0.42 (0.23–0.77)	35
Cholesterol ratio >median, C-reactive protein >median	34/809	0.041	42/719	0.057	0.72 (0.46–1.13)	62

*The rates of events and the numbers needed to treat to prevent one event were calculated on the basis of five patient-years at risk. CI denotes confidence interval.

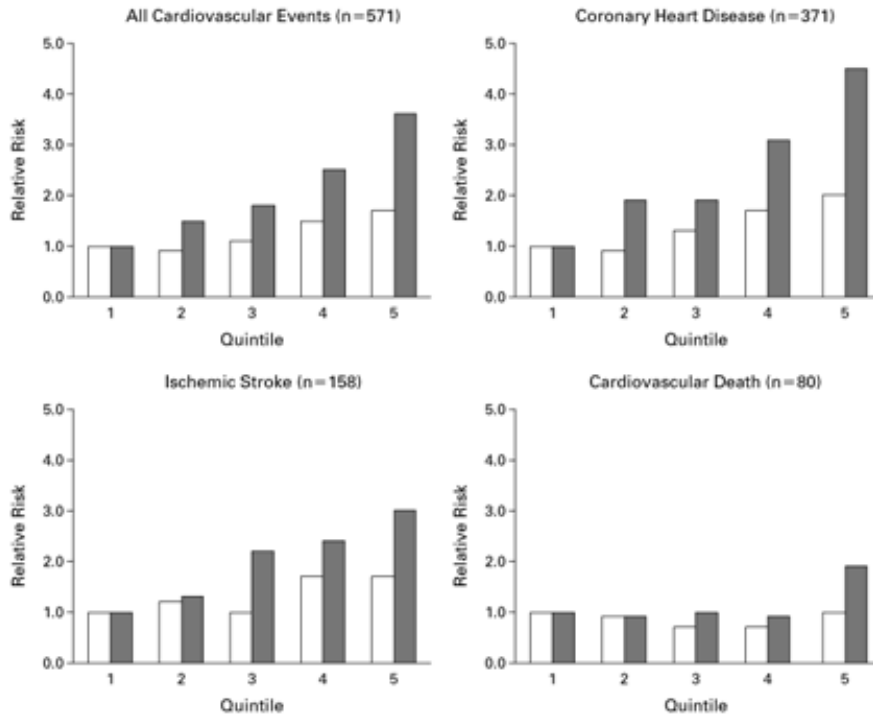
Uit: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

Figure: Relative Risks (and 95% Confidence Intervals) Associated with Lovastatin Therapy According to Baseline Lipid en C-Reactive Protein Values

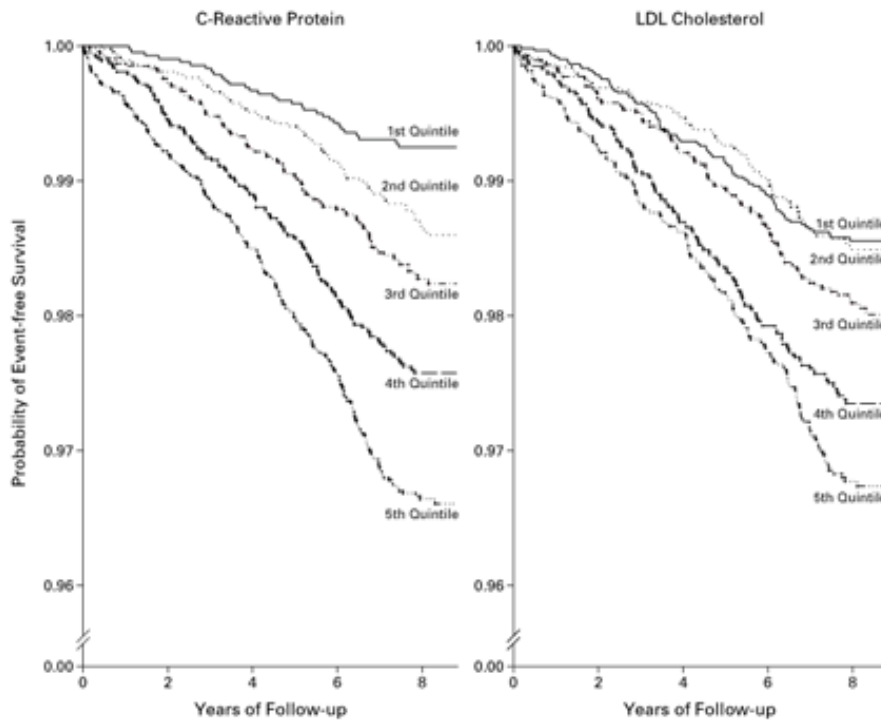


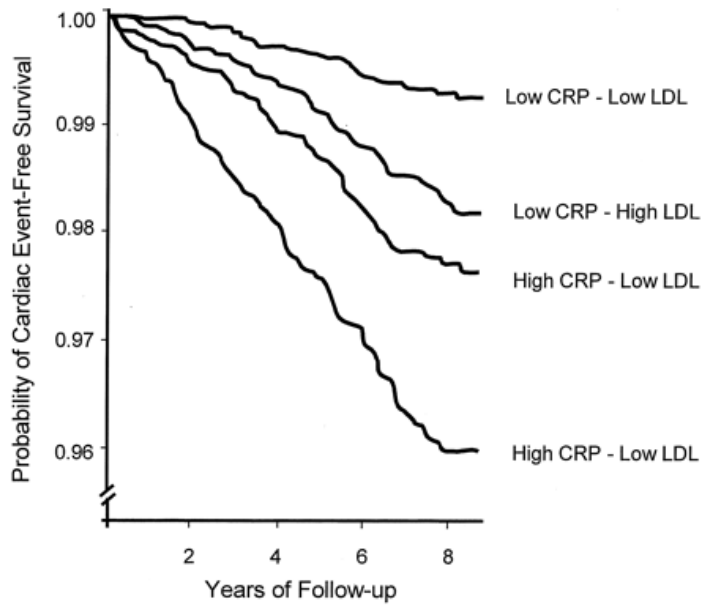
Uit: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

Analyse Women's Health Study (NEJM 2002)



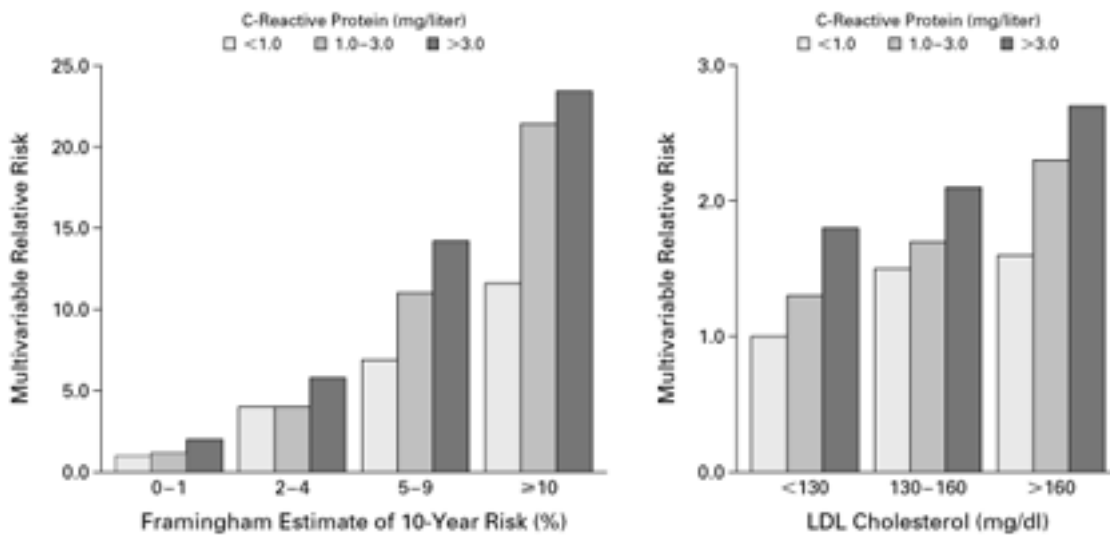
LDL-C (open balken) en hsCRP (volle balken)





Gegevens van 27939 vrouwen. Mediaan hsCRP is 1,52 mg/L en mediaan LDL-C is 123.7 mg/dL.

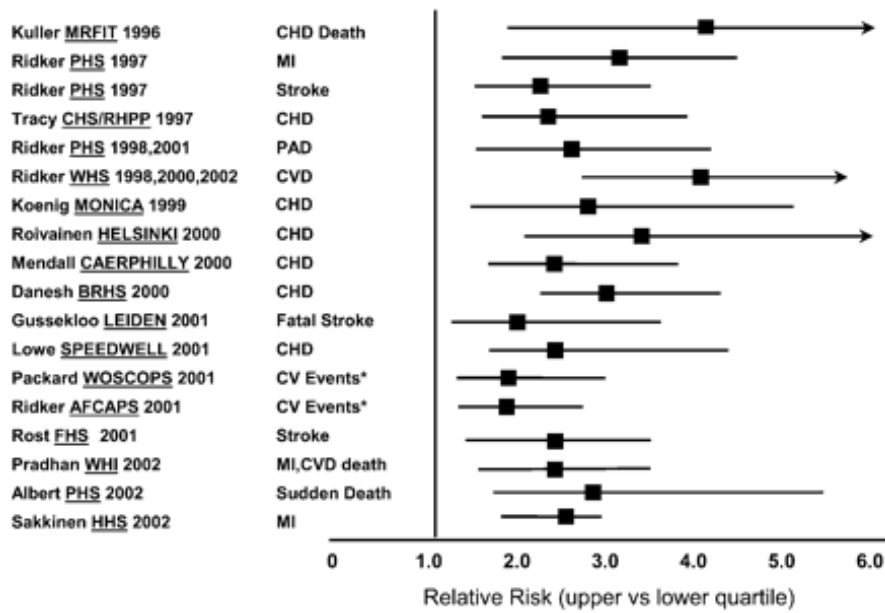
Relatieve risico's op CVD na multivariate analyse in functie van het hsCRP tertiel zoals bepaald volgens de AHA/CDC recommendations voor de Framingham-score (volgens NCEP-ATPIII) en in functie van LDL-C.



Relatieve risico's op CVD na multivariate analyse in functie van het hsCRP tertiel zoals bepaald volgens de AHA/CDC recommendations voor de Framingham-score (volgens NCEP-ATPIII) en in functie van LDL-C.

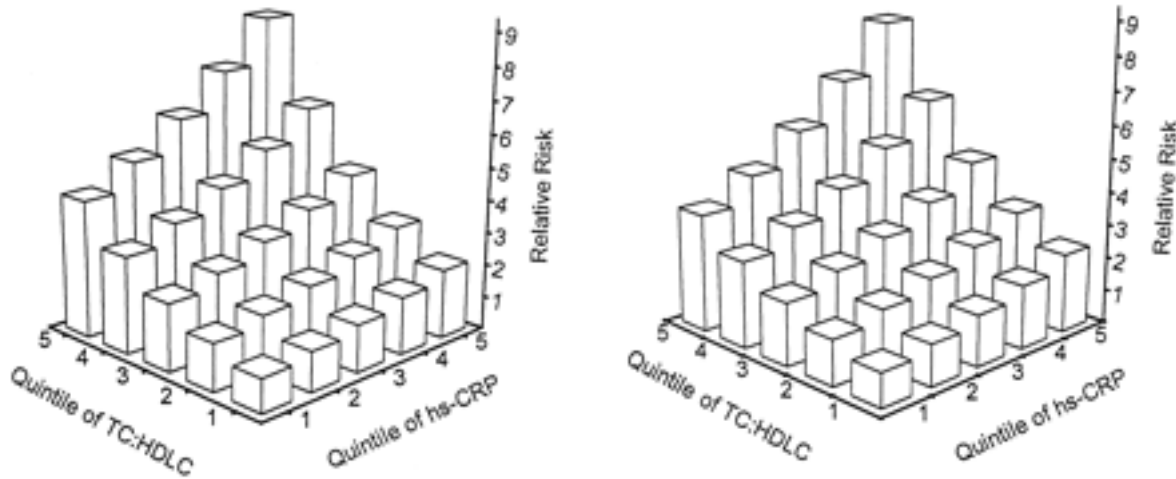
Uit: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. P. Ridker et Al. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65

Prospective studies Relating baseline hsCRP to Risk of first Cardiovascular Event.



Uit: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. P. Ridker *Circulation* 2003;107:363-69.

Interactive effects of hsCRP on lipid testing in men (left) and women (right)



Relative Risk of first coronary event in apparently healthy men (PHS) and women (WHS) associated with different quintiles of LDL-C and hsCRP.

Uit: High sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. N. Rifai et Al. *Clin. Chem* 2001;47:403-11