



## LABQUIZ

# CRP en BSE

De bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE) en de bepaling van C-reactieve proteïne (CRP) weerspiegelen allebei de inflammatoire status van een patiënt. Is het zinvol beide tegelijk aan te vragen? In deze LabQuiz worden alle ins en outs van deze bepalingen besproken.

**CASUS 1** **Patiënt A**, een 78-jarige vrouw met een niet-relevante voorgeschiedenis, wordt door de huisarts verwezen naar de internist in verband met algemene malaiseklachten. Ze heeft pijn in bovenarmen en -benen, pijn in de rechter slaap, geen visusklachten en geen kaakclaudicatio. Ze heeft een temperatuur van rond 38 °C gemeten. Ze is 3 kg afgevallen bij een matige eetlust. Patiënte oogt niet acuut ziek. Bij lichamelijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. De arteriae temporales lijken niet verdikt. De uitslagen van het laboratoriumonderzoek staan in tabel 1. De waarschijnlijkheidsdiagnose is arteriitis temporalis.

**TABEL** Labuitslagen bij patiënten A en B

bepaling	referentiewaarden	patiënt A	patiënt B
Hb ♀	7,2-9,5 mmol/l	6,9	
Hb ♂	8,0-10,5 mmol/l		7,1
MCV	83-100 fl	82	82
trombocyten	150-400 x 10 <sup>9</sup> /l	413	
BSE ♀ > 50 jr	< 30 mm/1e uur	48	
BSE ♂ > 50 jr	< 20 mm/1e uur		102
CRP	< 10 mg/l	53	6
creatinine	65-115 mmol/l		245
albumine	32-48 g/l		31
totaal eiwit	63-83 g/l		98
calcium	2,2-2,6 mmol/l		3,26

### ZIJN DE ONDERSTAANDE BEWERINGEN OVER CASUS 1 JUIST OF ONJUIST?

- 1a De verhoogde BSE en CRP ondersteunen de diagnose arteriitis temporalis.
- 1b De verhoogde BSE wordt veroorzaakt door de anemie.
- 1c BSE en CRP beide aanvragen draagt niet bij aan de diagnose 'arteriitis temporalis'.

**CASUS 2** **Patiënt B**, een 63-jarige man met een niet-relevante voorgeschiedenis, wordt door de huisarts verwezen naar de internist vanwege ruggpijn en een sterk verhoogde bezinking (BSE). De pijn is houdingsafhankelijk. Patiënt is 3 cm kleiner geworden en klaagt over dorst en veel plassen. Hij is in de laatste maanden 6 kg afgevallen. Bij lichamelijk onderzoek wordt een chronisch zieke man gezien met een flinke thoracale kyphose en kloppijn op meerdere thoracale en lumbale wervels. De uitslagen van het laboratoriumonderzoek staan in tabel 1. De waarschijnlijkheidsdiagnose is 'multipel myeloom'.

### ZIJN DE ONDERSTAANDE BEWERINGEN BIJ CASUS 2 JUIST OF ONJUIST?

- 2a Bij het multipel myeloom past zowel een verhoogde CRP als BSE.
- 2b De verhoogde BSE wordt veroorzaakt door de nierinsufficiëntie.
- 2c Een niet-afwijkende BSE sluit multipel myeloom uit.

[▶ Antwoorden en uitleg elders in dit nummer](#)

## ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

## CRP en BSE

L.S.M. (Lianne) Boesten, L.T. (Tom) Vlasveld en André P. van Rossum

**ANTWOORD CASUS 1: A: JUIST; B: ONJUIST; C: JUIST**

**Patiënt A**, een 78-jarige vrouw met een niet-relevante voorgeschiedenis, werd door de huisarts naar de internist verwezen in verband met algemene malaiseklachten. Ze had pijn in bovenarmen en -benen, pijn in de rechter slaap, geen visusklachten en geen kaakclaudicatio en een temperatuur rond 38 °C. Ze was 3 kg afgevallen bij een matige eetlust. De vrouw oogde niet acuut ziek. Bij lichamelijk onderzoek vond de internist geen afwijkingen. De arteriae temporales waren niet verdikt bij palpatie. Het laboratoriumonderzoek toonde een lichte microcytaire anemie, lichte trombocytose, een verhoogd BSE en CRP. Een biopt uit de A. temporalis toonde geen aanwijzingen voor een reuscelarteriitis. Ondanks de negatieve bioptuitslag werd patiënte op basis van de klinische verdenking op arteriitis temporalis op proef behandeld met prednison 30 mg. Ze knapte snel op.

De verhoogde BSE- en CRP-waarden en lichte trombocytose bij patiënte pasten bij een inflammatoire toestand en ondersteunden de diagnose 'arteriitis temporalis'. Anemie kan een verhoogde BSE veroorzaken, maar dit is in de regel beperkt tot enkele mm/uur per mmol Hb-daling. De fors verhoogde BSE was hiermee dus niet te verklaren. De anemie van de patiënt was waarschijnlijk een 'anemie van de chronische ziekte', passend bij de inflammatoire status van de patiënt.

De inflammatoire status bij deze patiënt was goed beoordeelbaar met alleen een CRP-bepaling, de BSE droeg dus niet bij aan het stellen van de diagnose. Andersom kan worden gesteld dat de inflammatie eveneens weerspiegeld wordt door de verhoogde BSE. Echter, een verhoogde BSE is specifiek en kan ook vóórkomen bij allerlei andere aandoeningen dan inflammatie.

*IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel.*

*Afd. Algemeen Klinisch Laboratorium:*

*dr. L.S.M. Boesten, klinisch chemicus.*

*Ziekenhuis Bronovo, Den Haag.*

*Afd. Interne Geneeskunde: dr. L.T. Vlasveld, internist-hematoloog.*

*Afd. Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium:*

*dr. A.P. van Rossum, klinisch chemicus.*

*Contactpersoon: dr. A.P. van Rossum (aprossum@bronovo.nl).*

Na 2 weken was de CRP-waarde niet meer afwijkend (4,8 mg/l) en de BSE nog matig verhoogd met 34 mm/1e uur. Aangezien CRP sneller daalt dan BSE zal met CRP de inflammatoire status van de patiënt beter te volgen zijn dan BSE.

**ANTWOORD CASUS 2: A: ONJUIST; B: ONJUIST; C: ONJUIST**

**Patiënt B**, een 63-jarige man met een niet-relevante voorgeschiedenis, werd door de huisarts naar de internist verwezen vanwege rugpijn en een sterk verhoogde bezinking (BSE). De pijn was houdingsafhankelijk. Patiënt was 3 cm kleiner geworden. Hij klaagde over dorst en veel plassen en was in de laatste maanden 6 kg afgevallen. Bij lichamelijk onderzoek werd een chronisch zieke man gezien met een toegenomen thoracale kyfose en kloppijn op meerdere thoracale en lumbale wervels.

In het eiwitspectrum werd een M-proteïne (IgG kapp) waargenomen met een concentratie van 45 g/l. Radiologisch onderzoek van het skelet toonde multipel osteolytische haarden met diverse wervelinzakkingen. In het beenmerg waren 73% monoklonale plasmacellen aanwezig. De diagnose 'multipel myeloom' werd gesteld en patiënt werd conform de richtlijnen behandeld. De BSE was sterk verhoogd als gevolg van het M-proteïne; de CRP was niet-afwijkend, conform de niet-inflammatoire toestand van de patiënt.

Multipel myeloom veroorzaakt frequent een hoge BSE door de fors verhoogde concentraties immunoglobulinen. Een verhoogd BSE past bij multipel myeloom. Een niet-afwijkend BSE sluit echter de ziekte niet uit: bij multipel myeloom met alleen lichte ketens of zonder M-proteïne kan de BSE niet-afwijkend zijn. De nierinsufficiëntie van patiënt paste bij het multipel myeloom; een nierinsufficiëntie veroorzaakt op zichzelf geen verhoogde BSE. De geringe normocytair anemie werd geduid als passend bij multipel myeloom, al kan een langer bestaande ernstige nierinsufficiëntie ook tot een normocytair anemie leiden. De polyurie en polydipsie van patiënt waren een gevolg van de hypercalciëmie door het multipel myeloom.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3087

 **Meer op [www.ntvg.nl/antwoordenopdelabquiz](http://www.ntvg.nl/antwoordenopdelabquiz)**

# CRP en BSE

L.S.M. (Lianne) Boesten, L.T. (Tom) Vlasveld en André P. van Rossum

## ACHTERGROND

Bij inflammatie speelt de acutefaserespons een centrale rol. In deze respons vinden hemodynamische veranderingen en procoagulante veranderingen in de stolling en fibrinolyse plaats, naast systemische effecten als koorts.<sup>1</sup> Macrofagen, monocyten en verschillende andere cellen scheiden cytokines uit. Deze cytokines stimuleren de lever tot productie van positieve acutefase-eiwitten (waarvan de bloedwaarde stijgt tijdens de acute fase), zoals C-reactieve proteïne (CRP), ferritine en haptoglobine. Tegelijkertijd is er een afname in negatieve acute-fase-eiwitten (waarvan de bloedwaarde daalt tijdens de acute fase), bijvoorbeeld albumine en transferrine.<sup>1</sup>

De acutefasereactie leidt onder andere tot het vernietigen of remmen van groei van pathogenen, en tot het beperken van de infectie door het insluiten van pathogenen in lokale bloedstolsels. De acutefaserespons vindt plaats na trauma, verbrandingen, stress, infectie, maligne processen en na zowel acute als chronische inflammatie in het algemeen.<sup>1</sup> Van oudsher kan de acutefaserespons in het laboratorium gevolgd worden door middel van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE). Naast de BSE wordt tegenwoordig ook de concentratie CRP gebruikt.

## BEPALING

**BSE** De bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE), of kortweg 'bezinking', wordt volgens de standaardmethode, de westergren-methode, bepaald door gebruik te maken van bloed dat ontstolbaar is gemaakt met natriumcitraat.<sup>2</sup> Dit verdunde bloed wordt vervolgens opgezogen in een glazen pipet met vastgestelde binnendiameter. De volgezogen pipet (maatstreep op 0 mm) wordt verticaal gezet, waarna de erythrocyten uitzakken. Na 1 h wordt gemeten hoe groot de afstand is van de maatstreep tot de bovenkant van de erythrocytenkolom. Aangezien het soortelijk gewicht van een erythrocyt niet veel verschilt van plasma en de erythrocyten elkaar door hun negatieve lading afstoten, zal onder normale omstandigheden de bezinking gering zijn.

In de aanwezigheid van eiwitten die de negatieve oppervlaktelading van de erythrocyten verminderen, zullen de erythrocyten agglutineren en versneld uitzakken. De acute-fase-eiwitten kunnen een dergelijke agglutinatie teweegbrengen, met name fibrinogeen.<sup>3</sup> Naast de acute-fase-eiwitten, zijn ook immunoglobulinen krachtige agglutinatoren, met name IgM.

Tegenwoordig is het bovenstaande procedé meestal geautomatiseerd en zijn er diverse varianten op de westergren-methode in gebruik. Uiteindelijk wordt altijd teruggerekend naar de westergren-methode en de uitslag uitgedrukt in mm per uur.

**CRP** C-reactieve proteïne is een acutefase-eiwit dat wordt gesynthetiseerd in de lever.<sup>3</sup> De naam is ontleend aan het fenomeen dat het eiwit bindt aan de C-poly-saccharide van het celkapsel van *Streptococcus pneumoniae*.

Monocyten en macrofagen produceren cytokines tijdens de acutefasereactie (onder andere interleukine(IL)-6, IL-1, tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )). IL-6 is de belangrijkste stimulus voor de productie van onder andere CRP. De functie van CRP is complex. CRP speelt een grote rol in de niet-specifieke afweerroutes bij inflammatie, met name bij infectie. CRP heeft een belangrijke rol in de herkenning van dode cellen en faciliteert de opname door fagocyterende cellen. CRP zorgt voor complementactivatie en induceert de productie van pro-inflammatoire cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  en IL-6) door monocyten.<sup>4,5</sup> Daarnaast heeft CRP ook anti-inflammatoire eigenschappen zoals remming van adhesie van neutrofielen aan endotheel, remming van zuurstofradicalenvorming en stimulatie van IL-1-antagonisten. Deze anti-inflammatoire eigenschappen lijken de overhand te hebben.<sup>6</sup>

Het CRP wordt meestal gemeten via een turbidimetrische of nefelometrische methode. Hierbij worden antilichamen gebruikt die binden aan CRP, waardoor complexvorming optreedt. Deze complexvorming leidt tot een concentratie-afhankelijke vertroebeling, waarbij de vertroebeling vervolgens wordt gemeten aan de hand van lichtdoorlaatbaarheid (turbidimetrie) of de intensiteit van de verstrooiing van licht (nefelometrie).

## HOE SPECIFIEK/SENSITIEF ZIJN CRP EN BSE VOOR DE MONITORING VAN INFLAMMATIE?

Het CRP is in het algemeen een meer sensitieve en specifieke parameter om inflammatie te monitoren dan BSE. De sensitiviteit van CRP is hoger doordat CRP-concentraties reeds na 6-8 h stijgen en na 24-48 h een piekhoogte van 100-1000 keer de basale concentratie kunnen bereiken,<sup>7-9</sup> waarbij de CRP-concentratie tijdens bacteriële infecties sterker stijgt dan tijdens virale infecties.

De BSE-waarde is echter pas na enkele dagen verhoogd en is zeer specifiek.<sup>10</sup> De hoge specificiteit van BSE wordt veroorzaakt door de beïnvloeding van de BSE door vorm en aantal van de erythrocyten, immunoglobulineconcentraties, zwangerschap, voedselinname en renale functie.<sup>1</sup> Een recente studie laat zien dat CRP de beste parameter is voor detectie van infectieuze en inflammatoire aandoeningen bij kinderen.<sup>11</sup> Zowel CRP als BSE kunnen verhoogd zijn bij obesitas.<sup>12</sup>

**Sluit een niet-verhoogde CRP- of BSE-waarde een inflammatoire status uit?** Niet volledig. Wanneer bij een infectie bloedafname plaatsvindt voordat de CRP-productie toeneemt, wordt er geen afwijkende CRP-uitslag gevonden.

**Wanneer is het CRP verhoogd, terwijl de BSE niet verhoogd is?** De CRP stijgt binnen 6-8 h bij inflammatie, de BSE-stijging volgt later. Bij neonatale sepsis verhogen seriële metingen van CRP de sensitiviteit van de bepaling van 39% naar 98% bij 3 opeenvolgende metingen.<sup>13,14</sup>

**Wanneer is de BSE verhoogd, terwijl het CRP niet verhoogd is?** De halfwaardetijd van CRP is kort (9-12 h); CRP reflecteert snel veranderingen in de klinische situatie. BSE blijft veel langer verhoogd, afhankelijk van de eiwitten die de verhoging geïnduceerd hebben: 4 dagen voor fibrinogeen en 2-4 weken voor immunoglobulinen. Bovendien wordt de BSE door verschillende factoren beïnvloed; de BSE kan dan verhoogd zijn zonder dat de CRP is verhoogd, en zonder dat er sprake is van inflammatie (fout-verhoogd BSE). Voorbeelden van een fout-verhoogd BSE zijn bij een anemie, grofweg enkele mm per mmol Hb-daling,<sup>2</sup> en bij hypergammaglobulinemie (multipel myeloom). Bij systemische lupus erythematoses (SLE) is BSE beter gecorreleerd aan ziekteactiviteit dan CRP; CRP is bij SLE meestal niet afwijkend.<sup>15</sup> Op het moment van een onderliggende infectie bij SLE is CRP een betere ontstekingsmarker.

**Onder welke condities is de BSE verlaagd?** Bij een verhoging van het aantal erythrocyten, zoals gevonden bij een polycytemie, is de BSE verlaagd.

#### CORRELEREN CRP EN BSE MET DE ERNST VAN DE ZIEKTE?

CRP en BSE zijn markers voor inflammatie in het algemeen. Er zijn een aantal aandoeningen zoals reumatoïde artritis (RA), polymyalgia rheumatica en reuscelarteriitis, waarbij beide parameters correleren met de ernst van de ziekte. CRP correleert iets beter met ernst van ziekteactiviteit bij RA.<sup>16,17</sup> Voor polymyalgia rheumatica en reuscelarteriitis is er minder verschil in correlatie.<sup>18</sup> In het geval van SLE correleert BSE beter met ziekteactiviteit dan CRP.<sup>15</sup> Dit is een uitzondering op de regel dat CRP bij patiënten met reumatische aandoeningen beter correleert met de mate en ernst van inflammatie.

#### WANNEER IS HET NUTTIG CRP EN BSE BEIDE AAN TE VRAGEN?

In het algemeen volstaat het bepalen van alleen CRP bij het vervolgen van inflammatoire aandoeningen. Slechts in enkele gevallen, zoals bij SLE, is BSE de aangewezen parameter om ziekteactiviteit (inflammatie) te vervolgen. Om onderscheid te kunnen maken tussen SLE-ziekteactiviteit en infectie heeft het beide aanvragen van CRP en BSE wel een duidelijke meerwaarde. Voor de meeste inflammatoire reumatische aandoeningen, bijvoorbeeld reumatoïde artritis en polymyalgia rheumatica, geldt echter dat er een goede correlatie is tussen activiteit van de ontsteking en CRP.

Algemeen geldt dat BSE enkele nadelen heeft ten opzichte van CRP: (a) BSE is een indirecte marker voor de acute-fasereactie en wordt beïnvloed door andere componenten dan inflammatie alleen; (b) BSE is een trage marker en loopt altijd achter op de actuele situatie van de patiënt; (c) referentiewaarden voor BSE verschillen tussen mannen en vrouwen (hoger voor vrouwen) en liggen hoger bij oudere patiënten.

Een multipel myeloom veroorzaakt frequent een hoge BSE en de BSE wordt om die reden (vaak in combinatie met CRP) aangevraagd. Een normale BSE sluit echter multipel myeloom niet uit en bij deze verdenking is M-proteïne diagnostiek op haar plaats.

#### WAT IS HET VERSCHIL TUSSEN EEN CRP- EN HSCRP-BEPALING?

Bij een CRP- en een hsCRP-bepaling worden exact dezelfde moleculen gemeten, echter de methode verschilt. De hsCRP-bepaling is gevoeliger bij lage CRP-concentraties, vandaar 'hs' voor 'high sensitivity'. Zeer geringe stijgingen in het lage concentratiegebied, onder de referentiewaarde van de gebruikelijke CRP-bepalingen, kunnen gebruikt worden voor het inschatten van het cardiovasculaire risico bij patiënten met cardiovasculaire ziekten. Globaal zou van de volgende indeling gebruik gemaakt kunnen worden: < 1 mg/l, 1-3 mg/l, en > 3,0 mg/l geeft respectievelijk geen, een licht verhoogd, en een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een cardiovasculaire aandoening. Waarden boven de 10 mg/l passen bij de aanwezigheid van een actieve infectie en behoren niet vervolgd te worden met de hsCRP-bepaling.

Er zijn echter ook studies die laten zien dat CRP geen bijdragende factor is voor risicopredictie. Waarschijnlijk is de geringe stijging van CRP-concentratie het gevolg van laaggradige chronische inflammatie van de intima van de vaatwand. Recente studies laten zien dat hsCRP een meerwaarde kan hebben bij gezonde personen met een niet-afwijkend LDL-cholesterolconcentratie en een verhoogde hsCRP.<sup>19</sup> Behandeling van deze patiënten met statines gaf een sterke vermindering van het aantal primaire eindpunten.<sup>19</sup>

Indien hsCRP gebruikt wordt voor inschatting van het cardiovasculair risico dient rekening gehouden te worden met andere inflammatoire omstandigheden op het tijdstip van bloedafname. In de 2 weken voorafgaande aan bloedafname mag geen acutefaserespons hebben plaatsgevonden, zoals bijvoorbeeld bij verkoudheid, koorts, griep, of een andere infectie.

Ten opzichte van de bekende risicofactoren lijkt er momenteel geen duidelijke meerwaarde te zijn voor hsCRP in de risicoschatting op cardiovasculaire aandoeningen. hsCRP is dan ook geen onderdeel van de diverse richtlijnen cardiovasculair risicomanagement in Nederland.<sup>20,21</sup>

#### REFERENTIEWAARDEN, BESLISGREZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

Men dient rekening te houden met een klein verschil in resultaten bij gebruik van verschillende testen voor de BSE en CRP tussen verschillende laboratoria. Het is dus belangrijk altijd de resultaten te vergelijken met de referentiewaarden die door het eigen laboratorium zijn vastgesteld. In tabel 2 staan de referentiewaarden voor CRP en BSE uit het *Diagnostisch kompas*.<sup>22</sup> Voor BSE gelden bij pasgeborenen en zwangeren andere referentiewaarden.

#### KOSTEN

De tarieven van het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG) zijn: BSE: € 1,68; CRP: € 4,62 (bron: NZA-tarieven 2010). Meestal volstaat het aanvragen van alleen CRP.

#### WANNEER IS EEN CRP- OF BSE-UITSLAG KLINISCH SIGNIFICANT VERSCHILLEND TEN OPZICHT VAN DE VORIGE UITSLAG?

Op basis van de biologische en analytische variatie kan met een betrouwbaarheid van 95% bepaald worden of 2 labuitslagen klinisch significant van elkaar verschillen: het zogenaamde 'kritisch verschil' (tabel 3).<sup>23</sup> Wanneer de procentuele toe- of afname van een uitslag groter is dan het kritisch verschil, mag men de uitslag klinisch significant verschillend ten opzichte van de voorgaande uitslag beschouwen. Let wel: de intra-individuele biologische variatie van CRP is bepaald bij gezonde personen, dus bij concentraties onder de 10 mg/l. De biologische variatie bij individuen tijdens inflammatie is niet bekend, daarom is dit berekende kritisch verschil niet bruikbaar voor uitslagen boven de afkapping voor CRP (> 10 mg/l).

**TABEL 2** Referentiewaarden voor CRP en BSE<sup>22</sup>

bepaling	referentiewaarde
BSE	
♂ ≤ 50 jr	< 15 mm/1e uur
> 50 jr	< 20 mm/1e uur
♀ ≤ 50 jr	< 20 mm/1e uur
> 50 jr	< 30 mm/1e uur
CRP	≤ 10 mg/l

**TABEL 3** Kritisch verschil van inflammatoire parameters<sup>23</sup>

	VC <sub>A</sub>	VC <sub>B</sub>	kritisch verschil*
CRP	5%	42%	120%
BSE	10%	10%	40%

VC<sub>A</sub> = analytische variatiecoëfficiënt; VC<sub>B</sub> = biologische variatiecoëfficiënt.  
\*Kritisch verschil =  $2,8 \times \sqrt{(VC_A^2 + VC_B^2)}$

#### VALKUILEN

Zoals al eerder vermeld, dient men rekening te houden met een verschil in resultaten bij gebruik van verschillende testen voor BSE en CRP. Het is dus belangrijk altijd de resultaten te vergelijken met de referentiewaarden die door het eigen laboratorium zijn vastgesteld. Een toename in BSE loopt altijd achter op de klinische toestand van de patiënt. BSE wordt beïnvloed door geslacht, leeftijd, zwangerschap, geneesmiddelengebruik, hematocriet en morfologie van de rode bloedcellen. Leeftijd, geslacht en medicatie hebben weinig tot geen effect op de CRP-concentratie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 maart 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3087

[Meer op www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz](http://www.ntvg.nl/verdiepinglabquiz)

## LITERATUUR

- 1 Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. 1994; 8: 531-52.
- 2 Van Leusden HAIM, eindredacteur. Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College van Zorgverzekeringen; 2003.
- 3 Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985;78:1001-5.
- 4 Volanakis JE. Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman WJ. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- 5 Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med.* 2000;192:1353-7.
- 6 Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest.* 1997;100:522-6.
- 7 Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981;1:653-7.
- 8 Chelladurai M, Macintyre SS & Kushner I. Estimation of in vivo rates of C-reactive protein synthesis from turnover studies in rabbits. *Ann of NY Acad. of Sciences.* 1982;389:437-8.
- 9 Vigushin DM, Pepys MB & Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radio-iodinated human C-reactive protein in health and disease. *J of Clin Inves.* 1993;91:1351-7.
- 10 Ng T. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *Brit J of Hosp Med.* 1997;58:521-3.
- 11 Dos Anjos BL, Grotto HZ. Evaluation of C-reactive protein and serum amyloid A in the detection of inflammatory and infectious diseases in children. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:493-9.
- 12 Leff RD, Akre SP. Obesity and the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med.* 1986;105:143-7.
- 13 Benitz WE, Han MY, Madam A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102:41-1.
- 14 Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care.* 2003;3:3-13.
- 15 Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982;8:91-6.
- 16 Larsen, A. The relation of radiographic changes to serum acute-phase proteins and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumtol.* 1988;17:23-7.
- 17 Cohick CB, Furst DE, Quagliata S. Analysis of elevated serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. *J. Lab Clin Med.* 1994; 123:721-5.
- 18 Gonzales-Gay MA, Rodriguez -Valverde V, Blanca R. Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med.* 1997;157:317-22.
- 19 Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target?, *Can J Cardiol.* 2010;26 Suppl A:41A-44A.
- 20 Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement. Utrecht: NIV; 2004.
- 21 NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement, M84. Utrecht: NHG; 2006.
- 22 Diagnostisch kompas. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2003.
- 23 Raymakers JA, Kreutzer HJA, Schneeberger P. Interpretatie van medisch laboratoriumonderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.