

Kan hjerneslag forebygges med statiner?

Sammendrag

Bakgrunn. Statiner reduserer risiko for iskemiske hjerneslag hos pasienter med koronarsykdom, kjent aterosklerotisk sykdom eller risikofaktorer for vaskulær sykdom. Det er av interesse å avklare om de også bør benyttes som sekundærprofylakse etter hjerneslag.

Materiale og metode. Oversikten er bygd på artikler i Medline om sammenhengen mellom kolesterol og cerebrovaskulær sykdom, og statinbehandling og iskemiske hjerneslag.

Resultater. Ugunstig kolesterolnivå er en langt svakere risikofaktor for iskemiske hjerneslag enn for koronarsykdom, og er særlig knyttet til tromboemboliske hjerneinfarkter pga. aterosklerose i store kar. Metaanalyser av tidligere studier på pasienter med koronar hjertesykdom, samt flere nyere studier som inkluderer pasienter med annen aterosklerotisk sykdom og risikofaktorer for aterosklerose, har entydig vist en relativ risikoreduksjon for iskemisk hjerneslag på 20–30 %. Siden studiene er gjort i aldersgrupper hvor hjerneslag er sjeldent, er den absolutte risikoreduksjonen moderat. Reduksjonen synes like stor i alle aldersgrupper, for alle undergrupper av aterosklerotiske karsykdommer, og for alle kolesterolnivåer. Hos pasienter med gjennomgått hjerneslag er det ikke vist redusert risiko for nye slag.

Fortolkning. Siden hjerneslag har flere mekanismer og ofte ikke skyldes aterosklerose i store kar, kan det ennå ikke gis sikre råd om sekundærprofylakse med statiner til alle slagpasienter. Det finnes ikke resultater fra behandlingsstudier hvor bare hjerneinfarkter er inkludert og hvor et tilstrekkelig antall eldre har deltatt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Arve Dahl
arve.dahl@rikshospitalet.no
David Russell
Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

En overbevisende sammenheng mellom serum-kolesterolnivå og risiko for koronar hjertesykdom har i mange år vært dokumentert hos middelaldrende og eldre opp mot 70–75 år (1). En rekke intervensjonsstudier har vist at risiko for koronar hjertesykdom reduseres når kolesterolnivået senkes, enten dette oppnås ved hjelp av dietter eller ved hjelp av de medikamentene som tidligere ble benyttet. Effekten er bedre jo mer nivået senkes (2). Ingen av disse studiene viste færre hjerneslag (3). Etter introduksjonen av statinene (3-hydroxy-3-metylglytaryl coenzym A (HMG-CoA) reduktasehemmere), fant man at bruken av disse var forbundet med lavere forekomst av hjerneslag hos pasienter med koronar hjertesykdom (3). Dette har ført til betydelig optimisme med henblikk på bedre primær og sekundær profylakse mot cerebrovaskulære sykdommer, som her i landet rammer ca. 16 000 hvert år og er den tredje viktigste dødsårsaken.

Kolesterol og cerebrovaskulær sykdom – en sammenheng?

Iskemisk hjerneslag er en heterogen patofysiologisk enhet der identiske kliniske bilder oppstår via en rekke forskjellige mekanismer. Godt akseptert er arterie-til-arterie embolier, embolier fra hjertet, aterotrombose i en ekstrakranial eller intrakranial arterie, og ikke-aterosklerotisk sykdom i små penetrerende arterier (småkarsykdom). I tillegg finner vi ingen sannsynlig årsak hos et betydelig antall pasienter. Aterosklerose i ekstracellulære eller intrakraniale kar forklarer den største andelen, kanskje rundt 50 %, og mekanismene er da trolig arterie-til-arterie-embolier fra plakkassosierte tromber eller in situ-aterotrombotiske okklusjoner. Det er derfor antatt at risikofaktorene for koronarsykdom også er viktige ved de iskemiske hjerneslagene. Ved kardiale embolier, bortsett fra dem som kan knyttes til koronarsykdom, samt den store gruppen uten sikker etiologi, er det så langt ikke gode holdepunkter for en sammenheng med kolesterol eller de forskjellige lipidfraksjonene. I nyere studier der iskemiske hjerneinfarkter er delt inn i storkarsykdom, småkarsykdom og embolis-

ke slag, er det sett forskjeller i risikoprofilen og en sammenheng med kolesterolnivå kun for storkarsykdom (4). Erfaringer fra koronar hjertesykdom kan derfor i begrenset grad anvendes ved hjerneslag, og felles risikofaktorer antas først og fremst å foreligge ved tromboemboliske slag knyttet til aterosklerose i de store kar.

I 1995 publiserte *Lancet* en gjennomgang av 45 prospektive studier med 450 000 deltagere hvor 13 000 slag ble observert (5). Høyt kolesterolnivå ble ikke funnet å være en risikofaktor for hjerneslag, bortsett fra hos dem under 45 år. I tre av fire studier var imidlertid bare dødelige slag registrert, og hjerneslagene var ikke nærmere klassifisert. En mulig positiv sammenheng var trolig kamuflert av en negativ sammenheng med hjerneblødning, og flere studier har senere vist at lave kolesterolverdier gir noe økt risiko for intracerebral blødning (5, 6). Flere større undersøkelser hvor også type hjerneslag har vært registrert, synes nå å vise at høyt kolesterolnivå er en svak risikofaktor for hjerneinfarkt (6).

Et lavt nivå av HDL (high density lipoprotein) ser ut til å øke risikoen for iskemiske slag, mens høye verdier beskytter, og HDL ser ut til å spille større rolle for risikoen enn LDL (low density lipoprotein) (7). Andre studier viser at høyt LDL-nivå er en risikofaktor for hjerneinfarkt bare hos personer med koronarsykdom (8–10). Det er også funnet klare forskjeller mellom koronarsykdom og hjerneslag når det gjelder sammenhengen med de ulike lipidfraksjonene (11). Så langt synes kolesterol og de ulike lipidfraksjonene å være svakere knyttet til hjerneslag enn til koronarsykdom.

Hva har statinstudier vist?

Frem til 1998 var det publisert 16 statinstudier med 39 000 pasienter med hjerte- og karsykdom og gjennomsnittsalder rundt 60



Hovedbudskap

Statinbehandling er indisert som sekundær profylakse hos pasienter med tromboembolisk hjerneslag når det er:

- Påvist koronarsykdom
- Påvist annen aterosklerotisk sykdom
- Flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom

Ramme 1

Statineffekter som kan være av betydning ved hjerneinfarkt:

- Redusere LDL-kolesterolnivået
- Stabilisere det aterosklerotiske plakket
- Hemme inflammasjonen i plakket
- Hemme akkumulasjon av kolesterol i makrofager
- Hemme proliferasjon av glatte muskelceller
- Antitrombogene effekter
- Antioksidativ effekt
- Nevroprotektiv virkning

år (3). Kolesterolnivået ble redusert med 21,7%, og den relative risikoen for hjerne­slag med 23%. Dødeligheten av slag gikk ikke ned, men det oppstod heller ikke flere hjerneblødninger. Den absolutte risikoen for slag falt fra 2,78% til 1,69%.

Flere større statinstudier hos pasienter med kjent vaskulær sykdom er publisert de senere år. I tre av studiene er nytten ved hjerne­slag blitt spesielt vurdert.

I PROSPER-studien med 5 804 deltakere i alderen 70–82 år, ble 40 mg pravastatin sammenliknet med placebo (12). Deltakerne hadde tidligere hatt hjertesykdom eller hjerneinfarkt, eller høy risiko for vaskulær sykdom. Tallet på koronare hendelser ble redusert, men ikke antall hjerneslag. Det ble totalt færre hjerneinfarkter enn forventet, og studien fikk derfor ikke statistisk styrke til å påvise en moderat reduksjon i slaghypighe­ten. Ifølge forfatterne var en behandlingstid på 3,2 år muligens for kort til å redusere antall hjerneslag.

Lipidarmen til ASCOT-studien viste inter­essante data i en gruppe på vel 10 000 pasien­ter med hypertensjon og minst tre risikofak­torer for kardiovaskulær sykdom som ble randomisert til 10 mg atorvastatin eller pla­cebo (13). Deltakerne var 40–79 år og kole­sterolnivået var 6,5 mmol/l eller lavere. Etter 3,5 år ble behandlingen stoppet grunnet høy-

signifikant behandlingseffekt og en relativ risikoreduksjon for hjerneslag på 27%. Effekten var like god hos deltakere over og under 70 år (risikoreduksjon på 31% versus 24%). Det gjennomsnittlige kolesterolnivået ble redusert fra 5,5 mmol/l til 4,2 mmol/l.

I Heart Protection Study (HPS) deltok 20 536 briter med økt risiko for vaskulær sykdom (14, 15). 7 150 hadde ikke kjent koronarsykdom, og av disse hadde 3 280 cereb­rovaskulær sykdom av forskjellige typer. 5 806 av deltakere var over 70 år, og få hadde bare hjerneinfarkt i sykehistorien. 40 mg simvastatin reduserte nye iskemiske episoder i hjernen jevnt fordelt på alle dia­gnose- og aldersgrupper, og det var ingen forskjell på kvinner og menn. Effekten var uavhengig av koronar hjertesykdom i syke­historien (tab 1), og kom i tillegg til effekten av annen forebyggende behandling. Risiko­reduksjonen var den samme for alle koleste­rolnivåer. Hos dem med cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien ble det ikke funnet statistisk signifikant risikoreduksjon, men dette funnet ble forklart som en statistisk til­feldighet da subgruppeanalysen ikke var planlagt da studien startet og kun 300 hjer­neslag ble registrert i denne gruppen (15).

Hvordan forebygger statiner tromboemboliske slag?

Det er paradoksalt at statinbehandling i ut­valgte grupper gir reduksjon i antall hjerne­slag lik den ved koronar hjertesykdom, til tross for at den epidemiologiske sammen­heng mellom kolesterolnivå og hjerneslag er svak. En annen virkningsmekanisme enn senking av LDL-kolesterolnivået er derfor foreslått (ramme 1). Andre biologiske effek­ter av statiner kan tenkes å være av betydning for sykdommer i hjernens kar. Medika­mentgruppen påvirker endotelet gjennom NO-systemet og har også en nevroprotektiv virkning. De inflammatoriske prosessene hennes i de aterosklerotiske plakkene, like­ledes akkumulering av kolesterol i makrofa­gene samt proliferasjonen av glatte muskel­celler i karveggen. Statinene hemmer dess­uten trombocytene via en rekke mekanismer (16). Betydning av disse effek­tene hos mennesker er ikke avklart, men har støtte i dyreforsøk.

Nye metaanalyser av effekten av lipidsen­king styrker likevel antakelsen om at virk­ningen av statiner kan forklares ved senking av lipidnivået (17). Nylig er det dessuten vist at en reduksjon i kolesterolnivået på mer enn 20% ved hjelp av andre kolesterolsenkende legemidler enn statiner, også medfører redu­sert risiko for hjerneslag (18).

Hva vet vi om kolesterol hos eldre?

70% av pasientene med hjerneinfarkt er over 70 år, og risikoen for hjerneslag er be­tydelig større hos eldre enn i de aldersgrup­pene som inntil nå i hovedsak har deltatt i statinforsøkene. Kunnskapen om koleste­rols betydning hos de eldste er usikker, men ved kjent aterosklerotisk sykdom i hjertet synes det fortsatt å være en sammenheng, særlig med HDL (19). Vi bør foreløpig være forsiktige når resultatene fra statinstudiene overføres til hele gruppen slagpasienter. Re­lativt få deltakere er over 70 år, og hjerneslag har kun vært et sekundært endepunkt. I en av studiene som inkluderte personer over 75 år, var det ikke redusert frekvens av hjerne­infarkter (12). Lavt kolesterolnivå i høy alder har for øvrig vært assosiert med høyere mortalitet, blant annet av infeksjoner og kreft (20), og noen studier indikerer at hvis et hjerneslag likevel oppstår, er høyere kole­sterolverdier assosiert med bedre overlevel­se (21). Det er likevel holdepunkter for ef­fekt av statiner mot hjerneinfarkt hos eldre med koronarsykdom, annen karsykdom og hos dem med risikofaktorer. Effekten var som nevnt like god i det eldste aldersseg­mentet av ASCOT-studien.

Diskusjon

Det foreligger ennå ikke studier der kun hjerneinfarkt er inklusjonskriteriet og hvor et tilstrekkelig antall deltagerne er over 70 år. En stor andel av slagpasientene har ikke koronarsykdom eller vesentlige risikofak­torer for vaskulær sykdom. I tillegg er hjerne­infarkt en heterogen sykdomsgruppe som også omfatter småkarsykdom og embolier fra hjertet, sykdommer der betydningen av kolesterolnivå ikke er avklart. Selv om HPS og ASCOT har gitt nye kunnskaper, er det fortsatt behov for flere større studier med hjerneslag og med et tilstrekkelig antall

Tabell 1 Endring i risiko for hjerneslag i placebokontrollerte studier med statiner

Studie	Antall pasienter	Alder (år)	Antall hjerneslag (%)		OR (95% KI)	NNT ¹
			Placebo	Statin		
16 studier ²	39 000	– ³	474/17 051 (2,8)	372/22 014 (1,7)	0,77 (0,67–0,87)	96 i 3 år
Prosper (12)	5 804	75,3	131/2 913 (4,5)	135/2 891 (4,7)	1,03 (0,81–1,31)	
ASCOT-LLA (13)	10 305	63,1	121/5 137 (2,4)	89/5 168 (1,7)	0,73 (0,56–0,96)	140 i 3,4 år
HPS (alle) (14)	20 536	– ³	585/10 267 (5,7)	444/10 269 (4,3)	0,75 (0,66–0,85)	71 i 5 år
HPS (u/cerebrovaskulær sykdom)	17 256	63,7	415/8 632 (4,8)	275/8 624 (3,2)	0,67 (0,58–0,78)	62 i 5 år
HPS (m/cerebrovaskulær sykdom) (15)	3 280	65,5	170/1 635 (10,4)	169/1 645 (10,3)	0,99 (0,79–1,22)	

¹ Number needed to treat, antall pasienter som teoretisk må behandles for å forebygge ett hjerneslag

² Metaanalyse av 16 statinstudier publisert inntil 1998 (3)

³ Gjennomsnittsalder ikke oppgitt

eldre. Nye metaanalyser av statinstudiene er planlagt, og en større studie av slagpasienter vil tidligst i 2005 gi resultater (15, 22). Muligens kan vi da gi mer presise anbefalinger vedrørende sekundærprofylakse, særlig for de eldre.

Ifølge Cochrane-samarbeidet i 2003 var det ikke signifikant effekt av kolesterolsenkende behandling når inklusjonskriteriet var tidligere slag i sykehistorien (23). Dokumentasjonen ble vurdert som utilstrekkelig for de tilfellene der det ikke foreligger koronarsykdom eller høy risiko for vaskulær sykdom.

De fleste forsøk med statiner viser entydig at risiko for hjerneslag reduseres når statiner gis til de med kjent koronarsykdom, annen aterosklerotisk sykdom eller de med risikofaktorer. Den relative risikoreduksjonen har vært rundt 20–35 % og synes å være uavhengig av kolesterolnivået. Den absolutte risikoreduksjonen for hjerneinfarkter har vært moderat, men det skyldes at studiene ble gjennomført i aldersgrupper med relativt lav risiko for hjerneslag. Dersom effekten er den samme i populasjoner med en høy risiko, kanskje opp mot 10 % per år, vil 20–30 hjerneslag forhindres ved å behandle 1 000 pasienter. Risikoreduksjonen kommer i tillegg til den vi oppnår ved blodtrycksbehandling og bruk av platehemmere.

Vi mangler sikre data for sekundærprofylakse med statiner hos pasienter med hjerneinfarkter uten annen aterosklerotisk sykdom eller risikofaktorer. Kunnskapen om behandling av dem over 80 år, den aldersgruppen der slagsykdommen forekommer hyppig, er fortsatt for sparsom til at vi kan gi sikre retningslinjer for sekundærprofylakse hos de eldste.

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfatterne har mottatt reisestøtte til fagkongresser fra ett eller flere av følgende firmaer: MSD, Pfizer, AstraZeneca.

Litteratur

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
2. Holme I. Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality. *Am J Cardiol* 1995; 76: 10C–17C.
3. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85–92.
4. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke. Importance of population-based studies. *Stroke* 2003; 34: 2050–9.
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and strokes: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
6. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423–9.
7. Soyama Y, Katsujuki M, Morikawa Y et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women. The Oyaba Study. *Stroke* 2003; 34: 863–8.
8. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up of 8586 men from Israel Ischemic Heart disease study. *Stroke* 1997; 28: 83–7.
9. Wannamethee SG, Sharper AG, Ebrahim S. HDL cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882–8.
10. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 993–9.
11. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2003; 34: 623–31.
12. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Provas-tatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
13. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
15. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
16. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002; 33: 862–75.
17. Corvol J-C, Bouzamondo A, Sirof M et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163: 669–76.
18. Rubins HB, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in Stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The veterans affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103: 2828–33.
19. Weverling-Rijnsburger AWE, Jonkers IJAM, vanExcel E et al. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1549–54.
20. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119–23.
21. Vauthey C, de Freitas GR, van Melle G et al. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology* 2000; 54: 1944–9.
22. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS et al. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction of cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 389–95.
23. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Intervention in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software, 2003.