

Statin i hög dos vid ischemisk stroke minskar risken för ny stroke

Lärdomar av SPARCL-studien

MILITA CRISBY, docent, överläkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, och geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
milita.crisby@ki.se

ANDERS G OLSSON, professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet, Linköping, och Stockholm Heart Center, Stockholm

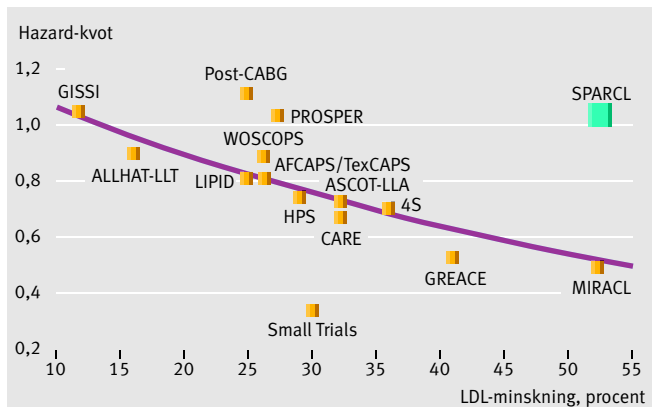


Medan relationen mellan blodets kolesterolhalt och ischemisk hjärtsjukdom är entydig i epidemiologiska studier är relationen mellan kolesterol och stroke mindre tydlig. Det kan finnas flera orsaker till att så är fallet. Hjärtinfarkt har ganska enhetlig patogenes, medan stroke kan vara betingad av flera bakomliggande sjukdomar. Stroke kan ha ischemisk genes baserad på karotisateroskleros [1]. Andra bakomliggande orsaker kan vara av betydelse, t ex förmaksflimmer, småkärlssjukdom eller inflammatorisk eller reumatisk hjärtsjukdom. Hypertoni synes vara en dominerande riskfaktor för både ischemisk och hemorragisk stroke. Cirka 20 procent av fallen av stroke är hemorragiska. Observationella epidemiologiska studier pekar på att blodets kolesterolhalt kan ha positiv relation till ischemisk stroke men negativ till hemorragisk stroke.

Resultaten från de första statinstudierna har något överraskande visat minskad risk för insjuknande i ischemisk stroke [2, 3]. I Heart Protection-studien (HPS), som omfattade 20 000 patienter med hög risk för vasculär sjukdom, var den aktiva behandlingen simvastatin. Studien visade att strokerisken minskade med 25 procent [4]. I HPS minskade emellertid inte denna risk i den subgrupp som redan haft en cerebrovasculär manifestation. I en metaanalys av statinbehandling omfattande 90 000 patienter rapporterades en klar minskning av stroke, som var beroende av graden av sänkning av blodets LDL-kolesterolhalt (Figur 1). I metaanalysen rapporterades inte någon ökad risk för hjärnblödning med statinbehandling [5].

SPARCL-studien

I SPARCL-studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [6] undersöktes för första gången formellt effekten av högdos statin hos patienter med nyligen genomgången cerebrovasculär sjukdom. Huvudresultatet publicerades 2006 men lämnade då en del frågor öppna, främst relationen mellan kolesterolhalt och ischemisk respektive he-



Figur 1. Effekten av LDL-minskning på risken för stroke i de olika statinstudierna. Observera att regressionslinjen inte innefattar SPARCL.

morragisk stroke. Då man nu har offentliggjort dessa subgruppsanalyser finner vi det lämpligt att kommentera resultaten av SPARCL i Läkartidningen.

Studien var en femårs-, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie som inkluderade 4 371 vuxna som hade haft ischemisk stroke (67 procent), hemorragisk stroke (2 procent) eller transitorisk ischemisk attack (TIA; 31 procent). Patienterna hade ingen känd ischemisk hjärtsjukdom. Uteslutningskriterier var förmaksflimmer och övriga identifierbara kardiella embolikällor eller subaraknoidalblödning. Intervallet för LDL-kolesterol skulle vara 2,6–4,9 mmol/l. Aktiv behandling var atorvastatin 80 mg/dag (atorvastatingruppen). Det primära effektmåttet var dödlig och icke-dödlig stroke. Både ischemisk och hemorragisk stroke räknades i det primära effektmåttet. Studien uppfyllde alla krav på en modern evidensbaserad interventionsstudie.

De kliniska effekterna framgår av Tabell I. Medelåldern var 63 år. Den genomsnittliga LDL-kolesterolnivån i atorvastatin- respektive placebogruppen var under dubbelblindfasen 1,9 mmol/l respektive 3,3 mmol/l. Det primära effektmåttet minskade med 2,2 procentenheter med atorvastatinbehandling (Figur 2). Även antalet TIA-attacker var väsentligt lägre i atorvastatingruppen. Dessutom hade deltagarna i atorvastatingruppen signifikant färre fall av kranskärlssjukdom och revaskulariseringar. Den relativa riskminskningen i koronara händelser var större än för stroke: Totalantalet kranskärlshändelser minskade med 42 procent. Mortaliteten var ungefär lika i båda grupperna.

En icke-signifikant minskad kardiovaskulär dödlighet balanserades av något fler döda i cancer, infektion och olyckor i

SAMMANFATTAT

Atorvastatinbehandling i hög dos minskar återinsjuknande i icke-livshotande och livshotande total stroke hos patienter med tidigare TIA och ischemisk stroke.
Den positiva effekten hänföred sig till ischemisk stroke, som utgjorde 85 procent av alla strokefall, medan resterande fall av hemorragisk stroke var signifikant högre i

den atorvastatinbehandlade gruppen.
Risken för hemorragisk stroke var inte relaterad till låga LDL-kolesterolnivåer.
Atorvastatinbehandling minskade kraftigt alla kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsingrepp.
Högdos atorvastatinbehandling tolererades i allmänhet väl.

TABELL 1. Översikt över riskreduktion av primära och sekundär effektmått i SPARCL-studien. CI = konfidensintervall.

Händelser	Atorvastatin	Placebo	Hazard-kvot (95 procents CI)	P-värde
<i>Primära effektmått</i>				
Icke-dödlig och dödlig stroke	265	311	0,84 (0,71–0,99)	0,03
Icke-dödlig stroke	247	280	0,87 (0,73–1,03)	NS
Dödlig stroke	24	41	0,57 (0,39–0,95)	0,03
<i>Sekundära effektmått</i>				
Stroke/TIA	375	476	0,77 (0,67–0,88)	<0,001
TIA	153	208	0,74 (0,60–0,91)	0,004
Alla koronara händelser	123	204	0,58 (0,46–0,73)	<0,001
Revaskularisering	94	163	0,55 (0,43–0,72)	<0,001

atorvastatingruppen. Några allvarliga biverkningar av den höga atorvastatindosen iaktogs inte. Det antal patienter som behövde behandlas med 80 mg atorvastatin dagligen i fem år för att förhindra ett fall av stroke var 46. Antalet som behövde behandlas för att förhindra ett fall av kranskärslsjukdom/revaskularisering var 29/32. I SPARCL ingick 1 006 patienter med karotisstenos [8]. Hos patienter med karotisstenos som var randomiserade till atorvastatin minskade risken för stroke med 33 procent (P=0,02). Den absoluta riskreduktionen blev 4,8 procent. Hos dessa patienter minskade även risken för kranskärslsjukdom med 36 procent (P=0,004). Revaskulariseringsbehovet minskade med 56 procent (P=0,006).

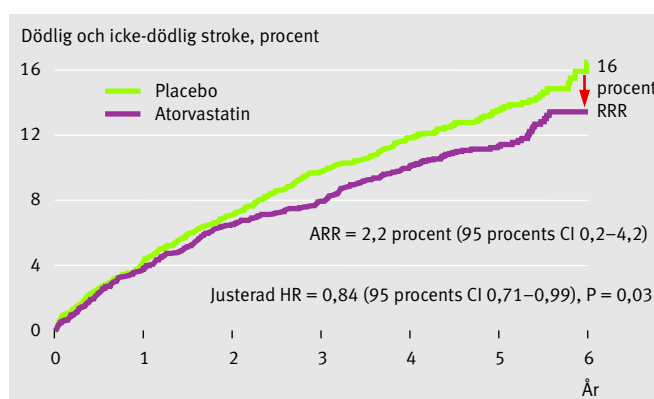
Ett bestickande fynd var att antalet hemorragiska stroke var signifikant större i atorvastatingruppen än i placebogruppen, 55 mot 33, (hazard-kvot, HR, 1,66). I en nyligen publicerad post hoc-analys av SPARCL-data visades att tidigare förekomst av hemorragisk stroke var relaterad till ökad risk för hjärnblödning (HR 5,65, P<0,001). Man noterade även att ökning av hjärnblödning var relaterad till ålder (HR 1,42, P=0,001) och till stadium II-hypertoni (HR 6,19, P=0,01) [7].

Subgruppsanalys

Författarna till SPARCL-studien har nu publicerat en intressant subgruppsanalys, som ytterligare belyser relationen mellan LDL-kolesterol och hemorragisk stroke [9]. Man delade upp hela patientmaterialet i tre undergrupper med avseende på vilken LDL-kolesterolnivå man uppnådde i olika faser av studien: Ingen förändring eller ökning, 32,7 procent av mätningarna, <50 procent LDL-kolesterolminskning, 39,4 procent och >50 procents minskning 27,9 procent. Jämfört med deltagare som inte uppvisade någon sänkning eller ökning av LDL-kolesterol hade de som uppvisade en >50-procentig sänkning 31 procent lägre risk för stroke (P=0,0016), dvs i det närmaste dubbelt så stor effekt som i »intention-to-treat«-resultatet. Ingen ökad risk för hemorragisk stroke sågs i den grupp som hade den största LDL-kolesterol-sänkningen.

Diskussion

Effekten av högdos statin på ischemisk stroke i SPARCL var måttlig och relativt lägre än effekten på kardiovaskulära händelser. Flera orsaker kan finnas till detta. Den motsatta effekten på hemorragisk stroke, som ju inkluderades i effektmåttet, kan vara en. En annan kan vara delvis annan patogenes till ateroskleros i de cerebrala kärlen; kolesterol har ju inte framstått som en tydlig riskfaktor för stroke. De ischemiska cerebrala manifestationernas heterogena patogenes kan vara en tredje orsak. Det faktum att ischemisk men inte hemorragisk stroke påverkades positivt i atorvastatingruppen kan dock tala för att effekten medieras av den antiaterosklerotiskt verkande effek-



Figur 2. Resultat som visar det primära effektmåttet i SPARCL. ARR = absolut riskreduktion, RRR = relativ riskreduktion.

ten av sänkt LDL-kolesterol. Statinbehandlingen förbättrar kärlväggens inflammatoriska tillstånd [10].

Vid akuta koronara syndrom är strokerisken hög och relaterad till både kraftigare inflammation och myokardnekros. Behandling med atorvastatin minskar överrisken för stroke, som är relaterad till förhöjda inflammationsmarkörer [10]. Dessa fynd via biomarkörer har också bäring på vävnadsfynd. Undersökningar av preparat från endartektomi av karotis från patienter med TIA eller stroke som behandlats tre månader med pravastatin visade att statinbehandling har en plackstabiliserande effekt [11]. Dessa fynd bekräftas i en studie med tio veckors högdos atorvastatin (80 mg/d) eller placebo till patienter med stabil angina som var planerade för koronar aterektomi. Aterosklerotiska plack från atorvastatinbehandlade patienter innehöll färre T-celler och var rikare på kollagen. Studien styrker ytterligare den plackstabiliserande och antiinflammatoriska effekten av statiner [12].

En ny metaanalys omfattande 8 832 strokepatienter visar att statinbehandling minskar risken för återinjukande i ischemisk stroke, men ökad risk för hemorragisk stroke rapporteras [13]. Denna metaanalys är av stort intresse och belyser de bidragande faktorerna till den ökade risken för hemorragisk stroke som kom fram vid statinbehandling. För det första kan den ökade risken för hemorragisk stroke bero på att man har inkluderat en patientgrupp som från början haft hemorragisk stroke och hos vilka det föreligger ökad risk för återinsjuknande. Detta fenomen belyses väl av de resultat som påvisas i SPARCL-studien. Den andra orsaken kan vara ökad risk för hemorragisk stroke hos patienter med småkärlssjukdom. Småkärlssjukdom orsakas av avancerade arteriosklerotiska förändringar i småkärl och förekommer i ökad utsträckning hos individer med

ischemisk stroke. Hypertoni är den vanligaste riskfaktorn för småkärlssjukdom. Dessa patienter har små hjärnblödningar, som oftast är asymtomatiska men som kan progrediera till stora och symtomatiska blödningar.

Den tredje faktorn som kan öka risken för hemorragisk stroke vid statinbehandling kan vara att statiner har fibrinolytiska effekter och kan hämma koagulationssystemet. Dessutom finns en interaktion mellan statiner och antiaggregantia och antikoagulantia [13]. Dessa effekter kan bidra till ökad blödningstendens hos patienter med tidigare hemorragisk stroke eller hos patienter som har små asymtomatiska hjärnblödningar vid småkärlssjukdom.

Konklusion

Sammanfattningsvis har SPARCL-studien tillfört kunskap om effektiviteten och säkerheten med att behandla ischemisk stroke med hög statindos, och denna kunskap bör tas till vara i det fortsatta omhändertagandet av denna patientkategori. Skälet till detta är att risken för både stroke och kranskärls-

sjukdom kraftigt minskade av atorvastatinbehandling. Denna behandling verkar vara mest gynnsam för patienter med karotissjukdom. Detta fynd talar för en plackstabiliserande effekt av statiner [10, 11]. Genomgången ischemisk stroke kan därför betraktas som en »kardiell riskekvivalent», på samma sätt som man numera betraktar typ 2-diabetes.

Försiktighet bör iaktas när det gäller statinbehandling för patienter med genomgången hemorragisk stroke, framför allt i hög ålder och/eller vid obehandlad hypertoni. Tunga skäl bör föreligga för sådan behandling i denna patientkategori, t ex genomgången hjärtinfarkt.

De nationella riktlinjerna för sekundär prevention av stroke bör kompletteras så att högdos statinbehandling rekommenderas och startas redan i akutskedet hos patienter som drabbats av stroke. Man vinner då att läkemedelsbehandlingen är etablerad redan under vårdtiden. Undantaget är patienter som är äldre och multisjuka och som inte anses kunna tolerera/fullfölja behandlingen tillräckligt väl för att kunna ha några framtida vinster.

REFERENSER

- Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1997;337:516-22.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease. *Lancet.* 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;336:1001-9.
- Heart Protection Collaborative Study Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363:757-67.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-9.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
- Goldstein L, Amarenco P, Diderot D, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, et al; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364-70.
- Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al; on behalf of the SPARCL Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. A secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke.* Epub 2008 Oct 9.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2007;38:3198-204.
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Szarek M, Waters DD, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(1):142-7.
- Crisby M, Fredriksson-Norden G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques. Implications for plaque stabilisation. *Circulation.* 2001;103:926-33.
- Solem J, Levin M, Karlsson T, Grip L, Albertsson P, Wiklund O. Composition of coronary plaques obtained by directional atherectomy in stable angina: its relation to serum lipids and statin treatment. *J Int Med.* 2006;259:267-75.
- Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39:497-502.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har konsultättaganden/kliniska prövningar med Artery Therapeutics, AstraZeneca, Genzyme, Karobio, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis och Takeda.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se