

# Statin efter intracerebral blödning bör ifrågasättas

## Subgruppsanalyser visar på ökad risk för ny blödning



**ANDERS G OLSSON**, professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet, Linköping; Stockholm Heart Center anders.olsson@liu.se

I studien »Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels« (SPARCL) visades att statinbehandling av patienter med genomgången stroke minskade risken för ny stroke [1].

I utgångsmaterialet hade 67 procent av deltagarna tidigare haft ischemisk stroke, 31 procent hade haft övergående ischemisk attack (TIA) och 2 procent hemorragisk stroke. Under en uppföljningstid av 4,9 år fick 265 patienter (11,2 procent) av dem som fått 80 mg atorvastatin dagligen och 311 patienter (13,1 procent) av dem som fått placebo dödlig eller icke-dödlig stroke (hazard-kvot 0,84; 95-procentigt konfidensintervall [KI] 0,71–0,99).

Atorvastatingruppen uppvisade 218 ischemiska stroke och 55 hemorragiska stroke och kontrollgruppen 274 ischemiska stroke och 33 hemorragiska, dvs det förelåg en översjuklighet i hemorragiska stroke hos atorvastatinbehandlade med 20 fall (hazard-kvot 1,68; 95 percents KI 1,09–2,59).

### Risikfaktorer för hemorragisk stroke

I ett följande arbete karakteriserade författarna närmare de deltagare som fick hemorragiska stroke i SPARCL-studien [2]. Det visade sig att största risken att åter få en hemorragisk stroke hade de som tidigare haft en dylik (hazard-kvot 5,65; 95 percents KI 2,82–11,30), var män (hazard-kvot 1,79; 95 percents KI 1,13–2,84) och var äldre (10-årsintervall) (hazard-kvot 1,42, 95 percents KI 1,16–1,74).

Multivariatanalys visade att hypertoni vid senaste besökstillfället kraftigt ökade risken för hemorragisk stroke (hazard-kvot 6,19; 95 percents KI 1,46–26,11). Det förelåg däremot ingen rela-

tion med LDL-kolesterol hos atorvastatinbehandlade patienter under behandlingen. Atorvastatinbehandling påverkade inte dessa riskproportioner, dvs den ökade risken för hemorragiska stroke synes inte vara medierad av någon av dessa faktorer.

### Beslutsanalys som grund

För klinikern är det naturligtvis ett dilemma om en specifik behandling leder till gynnsamma effekter på en diagnos men ogynnsamma på en annan. Ett behov föreligger därför att analysera närmare vilka patienter som kan ha nytta respektive bli utsatta för risk av behandlingen.

SPARCL-studien har nu använts i en beslutsanalysmodell, som avser att närmare belysa detta [3]. En sk Markov-modell användes med ett definierat basfall, som kunde varieras med avseende på ingående riskkomponenter, såsom lokalisering av hemorragi (djup eller lobär), förekomst av ischemisk hjärtsjukdom, ischemiska kardiella och cerebrala risker och riskstorlek förknippad med statinbehandling [4].

För varje scenario beräknades det förväntade antalet kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) med eller utan statinbehandling. Att undvika statin gynnas även om en stor mängd kliniska parametrar inkluderades i Markov-modellen. Detta gällde i synnerhet för deltagare vars ingångsdiagnos var lobär intracerebral blödning, en grupp som har den högsta risken att återinsjukna i hjärnblödning.

I basfallet (definierat som en 65-årig man med genomgången lobär intracerebral blödning och 20 percents risk att inom 10 år drabbas av cerebrokardiovaskulär sjukdom) var antalet QALY 6,8 år utan statin och 4,6 år med statinbehandling, en nettoförlust under statinbehandling på 2,2 år. Sensitivitetsanalys visade att detta resultat var robust för lobär intracerebral blödning



Foto: James King-Holmes/SPL/VEB

Klinisk fingertoppskänsla krävs för att förskriva statin till en patient med tidigare hemorragisk stroke.

med variation av ett stort antal parametrar.

### Klinisk relevans

Är det rätt att inskränka indikationen för statinbehandling utifrån resultat av en subgruppsanalys från en studie med en händelseskilnad på 20 fall mellan behandling och placebo? Det kan knappas kallas evidens för faran med statinbehandling av patienter med lobär intracerebral blödning.

Det finns dock ytterligare argument i frågan. I »Heart protection study« (HPS) studerades effekten av simvastatinbehandling på strokefrekvensen [5]. I HPS inkluderades 3 280 patienter med

### Sammanfattat

I två interventionsstudier visar subgruppsanalys att patienter med tidigare stroke som behandlas med statin drabbas av intracerebral blödning i högre grad än placebobehandlade. I en beslutsanalys har visats att patienter som haft lobär intracerebral blödning men inte kardiovaskulär sjukdom får 2,2 fler kvalitetsjusterade levnadsår genom att undvika statinbehandling.

Kliniker bör noga, mot bakgrund av patientens övriga risksituation, överväga om statinbehandling är motiverad till patienter med genomgången intracerebral blödning, framför allt av lobär karaktär.

tidigare stroke. Behandlingen var 40 mg simvastatin. Även om strokerisken minskade signifikant i hela den statinbehandlade HPS-kohorten, uppvisades ingen effekt hos dem som gått in i studien på basis av enbart tidigare cerebrovaskulär sjukdom (hazard-kvot 0,98; 95 procent KI 0,79–1,22).

Hemorragiska stroke hos deltagare med tidigare stroke var 21 i simvastatingruppen och 11 i placebogruppen, medan motsvarande siffror för deltagare som inte haft cerebrovaskulär sjukdom var 30 mot 42.

Återigen handlar det om mycket få fall och exploratorisk subgruppsanalys, men resultaten är desamma som i SPARCL: tidigare manifestation av cerebrovaskulär sjukdom ger fler fall av hemorragisk stroke efter statinbehandling.

#### Kliniskt omdöme

Räcker två subgruppsanalyser med mycket begränsat antal observationer samt en beslutsanalys för att varna för statinbehandling vid genomgången cerebrovaskulär blödning, trots att annan riskbild kan förefinnas, tex genomgången kardiovaskulär sjukdom eller riskfaktorbelastning?

Här måste stor vikt läggas vid varje läkares kliniska omdöme. Några storskaliga kliniska prövningar för att testa frågan kan vi inte räkna med.

Men man kan fråga sig om det kan finnas någon plausibel förklaring till detta avvikande utfall av statinbehandling. Första frågan blir då: Om fyndet återspeglar en realitet, vilken är mekanismen – lågt LDL-kolesterol eller statinbehandlingen som sådan? I SPARCL-studien relaterade LDL-kolesterol inte till ökad risk för hemorragisk stroke, till skillnad från blodtrycket.

#### Möjlig mekanism

I SPARCL-studien var det framför allt deltagare med initial lobär hemorragi, och inte de med djup, som hade högre incidens, 14 procent i kontrollgruppen mot 22 procent i atorvastatingruppen. Därvid eliminerades i stort sett den kardiovaskulära vinsten av statinbehandlingen i denna grupp.

Djup och lobär hjärnblödning anses ha olika patogenes. Lobär blödning tros i allmänhet bero på en specifik kärlsjukdom, cerebral amyloid angiopati, medan den djupa blödningen är mer relaterad till högt blodtryck. Risken för återkommande djup hemorragi kan motverkas genom effektiv blodtrycksbehandling, medan specifik behandling mot cerebral amyloid angiopati saknas.

Hur statiner skulle kunna öka risken för lobär cerebral blödning är oklart. Tidigare spårade man ökad risk för hemorragiska stroke till låg kolesterolnivå. Denna synbara relation tycks vara svagare än man tidigare förmodat [6]. Den ökade hemorragirisken i SPARCL var, som sagt, oberoende av LDL-kolesterolnivån.

Finns någon rimlig förklaring till att statin skulle kunna vara »boven i dramat«? Statiner har pleiotropa effekter, som är oberoende av effekten på kolesterol. Några av dessa har föreslagits förklara risken för hjärnblödning [7]; statiner kan verka antitrombotiskt och fibrinolytiskt, effekter som kan tänkas vara av godo i det ischemiska fallet men som kan vara till skada om risken för blödning varit överhängande.

#### Hippokrates galler

Eftersom risken för cerebral hemorragi är hög hos patienter som tidigare drabbats av denna sjukdom, visar matema-

tisk beslutsanalys att även små ökning- ar av denna risk, såsom statinbehand- ling, kan vara tillräckligt för att avråda från statinbehandling till denna kate- gori av patienter.

Kliniker som överväger statinbe- handling till en patient som drabbats av cerebral hemorragi måste noga väga pa- tientens övriga riskprofil mot fynd som kan peka på ökad sannolikhet för åter- kommande hemorragi, såsom lobär lo- kalisation. Kolesterolvärdet som sådant torde ha mindre betydelse härvidlag.

Man får ta fram sin gamle Hippokra- tes: *Primum est non nocere.*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållan- den: Anders G Olsson har mottagit konsulta- tionsarvoden och erhållit forskningsanslag från AstraZeneca, Karobio, MSD, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis.*

#### REFERENSER

- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemor- rhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2364–70.
- Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracere- bral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neu- rol*. Epub 10 januari 2011.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvasta- tin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363 (9411):757–67.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the gen- eral population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(8):2060–5.
- Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Galima- nis A, Fischer U, Findling O, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome af- ter intra-arterial thrombolysis for acute isch- emic stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1729–37.

## Prenumerationsavdelningen

har semesterstängt vecka 27–30

Välkommen åter från och med vecka 31,  
eller maila dina frågor till [pren@lakartidningen.se](mailto:pren@lakartidningen.se)

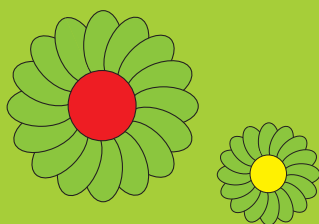
Trevlig sommar!

Utgivning under sommaren:

nr 26–28, utgivning 29/6

nr 29–31, utgivning 20/7

nr 32–33, utgivning 10/8



Läkartidningen