

Lipide und Schlaganfall

# Statine in der Prävention des Schlaganfalls wirksam

Im Gegensatz zu den kardiovaskulären Krankheiten, für welche erhöhtes Plasmacholesterin ein sehr starker Risikofaktor ist, sind die Beziehungen zwischen Lipiden und zerebrovaskulären Ereignissen weniger ausgeprägt. Dabei spielt insbesondere die Art des Schlaganfalls – ischämisch oder hämorrhagisch – eine wichtige Rolle.

Erhöhte Cholesterinwerte gelten als wichtiger und modifizierbarer Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit. Die epidemiologische Assoziation zwischen Cholesterin und Schlaganfall ist dagegen kontrovers. Beobachtungsstudien zur Beziehung zwischen Cholesterin und Schlaganfall können in ihrer Aussage dadurch eingeschränkt sein, dass Cholesterin verschiedene Effekte auf verschiedene Schlaganfalltypen haben kann. Dazu kommt, dass die Inzidenz des Schlaganfalls niedriger ist und der Eintritt später als bei der koronaren Herzkrankheit erfolgt. Eine Beziehung zwischen Cholesterin und Schlaganfallrate konnte deshalb nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Prospective Studies Collaboration (1), die im Jahre 1995 im Lancet erschien, untersuchte 450'000 Personen in 45 prospektiven Beobachtungskohorten während im Mittel 16 Jahren (7.3 Mio. Personenjahre Beobachtungszeit). In dieser Zeit fanden 13'397 Schlaganfälle statt. Die Studie stellte nur einen „flachen Effekt“ zunehmender Cholesterinwerte (4.7mmol/l bis 6.4 mmol/l) auf das Schlaganfallrisiko fest. In einer späteren Metaanalyse der gleichen Studiengruppe mit 61 prospektiven Studien und 55'000 vaskulären Todesfällen (2) war das Gesamtcholesterin erwartungsgemäss positiv mit dem Auftreten ischämischer Herzkrankheit assoziiert sowohl in mittlerem als auch höherem Alter und bei allen Blutdruckwerten. Es wurde aber keine unabhängige positive Beziehung zwischen Cholesterin und Schlaganfallmortalität beobachtet.

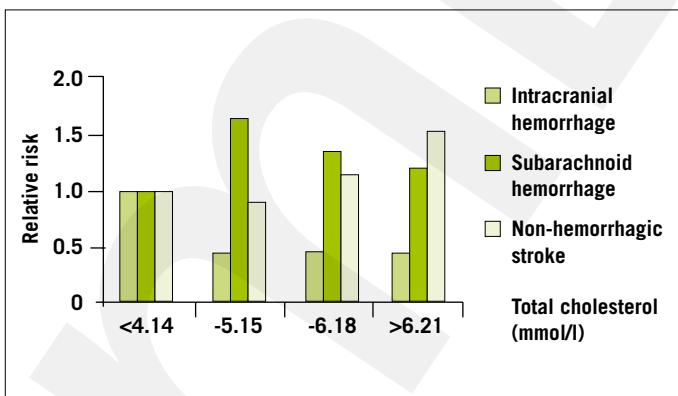


Abb. 1: Mortalität verschiedener Schlaganfall-Pathologien in Abhängigkeit von Cholesterin (adjustiert für Alter, diastolischen Blutdruck, Rauchen, Rasse und Jahreszeit)



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Die Beziehung zwischen Cholesterin und Schlaganfall wird dadurch kompliziert, dass das Risiko für nicht hämorrhagischen Schlaganfall mit zunehmender Cholesterinkonzentration zunimmt, während das Risiko für hämorrhagischen Insult in gleichem Masse abnimmt (3).

Die Beziehung zwischen Mortalitätsrisiko und Gesamtcholesterin variiert zudem entsprechend der pathologischen Art des Schlaganfalls (Abb. 1) (4).

Die Schlaganfallrate nimmt mit zunehmender Triglyceridkonzentration zu: Bei Triglyceriden unter 1.06 mmol/l (Median 0.86 mmol/l) beträgt sie 3.8, bei Werten über 2.54 mmol/l (Median 3.15 mmol/l) 6.4) (5). Ferner konnte eine Abnahme mit zunehmender HDL-Cholesterinkonzentration gezeigt werden (5, 6). Dies wurde für den ischämischen Schlaganfall in der Northern Manhattan Stroke Study bestätigt (7).

Die starke Assoziation von LDL-Cholesterin mit koronarer Herzkrankheit, wird jedoch beim Schlaganfall nicht beobachtet. Vielmehr zeigt sich wie beim Gesamtcholesterin ein eher flacher Effekt. In der Framingham Studie waren nach einem Follow-up über 9 Jahre die HDL-Cholesterinwerte <1.0 mmol/l (HR 1.59) und ein Gesamtcholesterin/HDL Verhältnis von ≥5 (HR 1.47) mit einer Zunahme des Risikos für ischämischen Schlaganfall assoziiert (p<0.001). Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin zeigten dagegen keine signifikante Assoziation (8). Eine inverse Beziehung

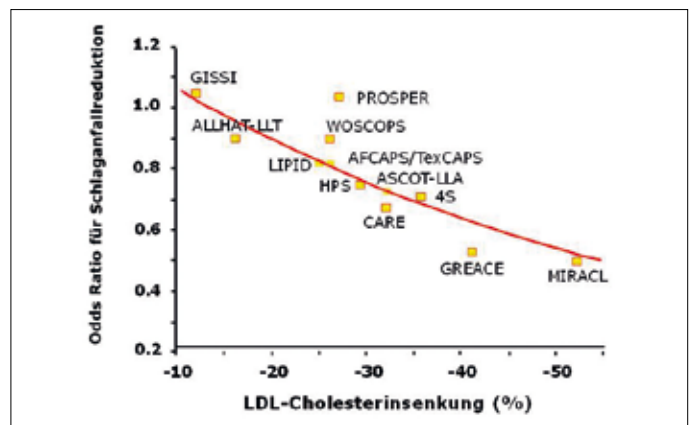


Abb. 2: Beziehung zwischen ORs für Schlaganfallereignisse und entsprechende LDL-Cholesterinreduktion (modifiziert nach (12))

zwischen HDL-Cholesterin und dem Risiko für Schlaganfall und Karotisatherosklerose wurde auch in einem Review von 18 Studien zu HDL-Cholesterin und Schlaganfall und 37 Studien zu HDL-Cholesterin und Karotisatherosklerose festgestellt (9).

### Lipidsenkende Therapie und Schlaganfallrisiko

Trotz der geringen Assoziation zwischen Cholesterin und Schlaganfall hat die Behandlung mit Statinen konsistent eine positive Wirkung gezeigt. Dies im Gegensatz zu Therapien mit andern Lipidsenkern. In der Heart Protection Study mit über 20'000 Teilnehmern ergab die Behandlung mit Simvastatin 40mg/d ein um 25% signifikant reduziertes Risiko für ischämische Schlaganfälle – zudem sank unter der Statintherapie die Rate von Karotisendarterektomien und Stentangioplastien. Alle Subgruppen (darunter Patienten mit KHK, Diabetes, peripherer Verschlusskrankheit und Zustand nach zerebralem Insult) profitierten gleichermassen von der Therapie. In der SPARCL Studie (10) reduzierte die Behandlung mit 80mg/d Atorvastatin das Risiko für Schlaganfall bei Patienten mit einem kürzlich erfolgten Hirnschlag oder TIA ohne bekannte koronare Herzkrankheit um 16% gegenüber Placebo während eines 4.9 jährigen Follow-ups. Allerdings kam es bei Patienten mit vorbestehenden Hirnblutungen zu einem etwas erhöhten Risiko für Rezidivblutungen (11). Amarenco et al. (12) zeigten in einer systematischen Übersicht und Metaanalyse eine relative Risikoreduktion des Schlaganfalls durch Statine von 21%. In Bezug auf tödliche Schlaganfälle war die Risikosenkung nicht signifikant. Der Effekt der Statintherapie war eng assoziiert mit der Senkung des LDL-Cholesterins. Jede 10% Senkung von LDL-Cholesterin war mit einer geschätzten Risikoreduktion aller Schlaganfälle um 15.6% assoziiert. Dabei wurde keine Zunahme von hämorrhagischen Schlaganfällen festgestellt (Abb. 2). Die Therapie mit andern Lipidsenkern ergab dagegen keine signifikante Risikoreduktion des Schlaganfallrisikos (13,14).

Die Summe dieser Daten führten zur Empfehlung in der S3-Leitlinie "Schlaganfallprävention" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (15), dass Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt mit einem Statin behandelt werden sollten (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia). Patienten mit Hirnblutungen sollten allerdings nur unter Abwägen von Risiko und Nutzen mit einem Statin behandelt werden, wenn eine andere eigenständige Indikation vorliegt (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib). Nikotinsäure und Fibrate sollen bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIA zur Sekundärprophylaxe nicht routinemässig eingesetzt werden (Good clinical practice).

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor deklariert die folgenden Interessenkonflikte: Advisory Boards und Referentenhonorare von Amgen, Sanofi-Aventis, MSD, Schwabe Pharma.

### Take-Home Message

- ◆ Metaanalysen von epidemiologischen Studien deuten auf keine eindeutige Beziehung zwischen Plasmacholesterin und Schlaganfallrisiko hin. Bei der Analyse des Schlaganfalltyps zeigt sich eine mässige Zunahme des ischämischen Schlaganfalls mit zunehmenden Cholesterinwerten, während der hämorrhagische Schlaganfall häufiger bei niedrigerem Cholesterin auftritt. Der subarachnoide Hirnschlag zeigt keine eindeutige Beziehung zum Gesamtcholesterin
- ◆ Studien mit Statinen ergeben eine signifikante Senkung des Schlaganfallrisikos in der Sekundärprävention
- ◆ Der in den Statinstudien beobachtete Nutzen ist vermutlich nicht nur durch die Senkung des LDL-Cholesterins bedingt, sondern auch durch eine Aufregulierung der eNOS und eine damit verbundene Verbesserung der Endothelfunktion
- ◆ Medikamentöse Studien mit Non-Statin Lipidsenkern zeigen keinen Nutzen im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko

### Literatur:

1. Prospective Studies Collaboration. Lancet 1995;346:1647-53
2. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2007;370: 1829-39
3. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaboration. Lancet 1998;352: 1801-7
4. Neaton JD et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Int Med 1992;152:1490-1500
5. Tanne D et al. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. Circulation 2001;104:2892-7
6. Koren-Moraq N et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. Arch Intern Med. 2002;162(9):993-9
7. Sacco RL et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA 2001;385:2729-35
8. Pikula A et al. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events: Framingham Study. Neurology 2015;84:472-9
9. Amarenco P et al. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis 2008;196:489-96
10. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic stroke. N Engl J Med 2006; 355:549-59
11. Goldstein LB et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. Neurology 2008;70:2364-70
12. Amarenco P et al Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Stroke 2004;35:2902-9
13. Zhou YH et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention BMC Neurol 2013;13:1-8
14. Teo KK et al. Extended-release niacin therapy and risk of ischemic stroke in patients with cardiovascular disease: the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcome (AIM-HIGH) trial. Stroke 2013;44:2688-93
15. Diener HC und Weimar C. Die neue S3 Leitlinie « Schlaganfallprävention der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft. Psychopharmathherapie 2013;20:58-63