

Thrombolyse bei Hirnschlagpatienten: prognostische Bedeutung von Statinvorbehandlung und Cholesterinprofil

Reto Thalmann, Henrik Gensicke, Annika Burow, Leo H. Bonati, Phillippe A. Lyrer, Stefan T. Engelter

Stroke Unit, Neurologische Klinik, Universitätsspital, Basel, Switzerland¹

Funding / potential conflict of interest: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article were reported.

Summary

Thrombolysis in stroke patients: prognostic significance of prior statin treatment and cholesterol profile

Background: It is unknown whether prior statin use and lipid levels influence outcome and bleeding complications of IV thrombolysis for acute ischaemic stroke. We therefore analysed data from the Basel thrombolysis registry and conducted a systematic meta-analysis across published series.

Methods: Among all stroke patients treated with IV thrombolysis between 1998 and 2009 in the Stroke Unit of Basel University Hospital we compared outcomes between statin users and non-users and investigated the influence of lipid levels (TC, LDL, HDL, TG) by univariate and multivariate analysis. Outcome measures were: good 3-month outcome (modified Rankin scale 0–2), any intracranial haemorrhage (ICH_{any}) and symptomatic ICH (sICH, NINDS definition). Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated. In addition we performed a systematic literature search on Pubmed looking for cohort studies reporting on the aforementioned outcomes in thrombolysed stroke patients stratified to the use or non-use of statins and lipid levels. Peto odds ratios were calculated across all studies identified.

Results: In univariate analysis statin users tend to have a better 3-month outcome than non-users (68.4% vs 56.9%, $p = 0.07$). However, this trend disappeared after correction for age and stroke severity (OR = 0.82 [0.44–1.51]). Statins were neither significantly associated with bleeding complications in the univariate analysis (ICH_{any}: 26.3 vs 19%, $p = 0.16$; sICH: 7.9 vs 4.9%, $p = 0.27$) nor after adjustment for age and stroke severity. Patients with ICH_{any} had lower GC (4.16 vs 4.49 mmol/l, $p = 0.02$), LDL (2.33 vs 2.6 mmol/l, $p = 0.03$) and TG (1.19 vs 1.38 mmol/l, $p = 0.05$) levels than non-ICH_{any} patients. However, after adjustment for stroke severity and age these associations disappeared. Functional outcome was not associated with lipid levels.

In the meta-analysis across 6 studies, statin users were more likely to sustain ICH_{any} (OR = 2.01 [1.26–3.21]) and sICH (OR 2.54 [1.38–4.66]), whereas functional outcome showed no significant difference between statin users and non-users (OR = 1.22 [0.94–1.59]). The risk of ICH_{any} increased with lower GC levels (OR –0.24 [–0.45 to –0.03]) and LDL levels (OR –0.24 [–0.42, –0.06]).

Conclusion: In stroke patients receiving IVT, neither prior statin use nor cholesterol levels seem to be independent predictors of 3-month outcome or bleeding complications. However, statin users may carry risk factors for IVT-associated bleeding complications more often than non-users. Furthermore, low cholesterol may be an indicator for increased risk of ICH_{any}.

Key words: stroke; outcome; statin use; lipid level; thrombolysis

Abkürzungen

ICH _{any}	Intrakranielle Blutung (jegliche Form)
sICH	Symptomatische Intrakranielle Blutung
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS-Kriterien	Kriterien der National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group
GC	Gesamtcholesterin
HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein
TG	Triglycerid
TOAST	Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment
USB	Universitätsspital Basel

Einleitung und Ziel der Studie

Die intravenöse Thrombolyse (IVT) ist eine sichere und wirksame Akutbehandlung des Hirnschlages [1]. Viele Hirnschlagpatienten sind mit Statinen vorbehandelt. Statine senken den Blutcholesterinwert und haben darüber hinaus pleiotrope Wirkungen. Ihren potentiell neuroprotektiven Effekten [2, 3] steht ein durch ihre antithrombotischen Eigenschaften möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber [4, 5]. Deshalb ist noch nicht klar, ob eine Statinvorbehandlung das Outcome nach IVT verbessert oder über eine erhöhte Blutungsrate einen ungünstigen Effekt hat.

In den vergangenen Jahren kamen diverse Kohortenstudien zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während in einigen Studien die Prämedikation mit Statinen zu einem signifikant besseren Outcome führte [6, 7], fanden andere Studien keinen Einfluss auf das Outcome [8–12] oder ein erhöhtes Risiko von intrakraniellen Blutungen (ICH_{any}) [9, 13].

Auch bezüglich des Einflusses des Cholesterinprofils zeigen die Studien uneinheitliche Ergebnisse. In gewissen Arbeiten war das Auftreten von symptomatischen intra-

Korrespondenz:
Reto Thalmann
Jungstrasse 42
CH-4056 Basel
Switzerland
reto.thalmann[at]stud.unibas.ch

¹ Die Arbeit entstand im Rahmen einer Masterarbeit an der Universität Basel. Sie wurde durch die Ethikkommission beider Basel bewilligt.

kraniellen Blutungen assoziiert mit tiefen Werten von Low-density-Lipoprotein (LDL) [13], mit hohen Werten von Triglyzeride (TG) [8] oder unabhängig von den Blutfettwerten [9].

Vor diesem Hintergrund analysierten wir in einem ersten Teil die Thrombolysedatenbank des Universitätsspitals Basel (USB) bezüglich des Einflusses einer Prämedikation mit Statinen und des Einflusses der Blutfettwerte auf das funktionelle Outcome und das Auftreten allfälliger Blutungen.

In einem zweiten Teil erstellten wir aus den Daten des USB und sechs weiteren Studien eine Metaanalyse.

Methode

Analyse der Daten der Basler Thrombolysedatenbank

Datenbank

In der Basler Thrombolysedatenbank werden seit 1998 alle Stroke-Patienten erfasst, die mit einer Thrombolyse behandelt wurden. Die Indikation und Behandlung erfolgt nach aktuellen Guidelines (<http://www.eso-stroke.org/recommendations.php>). Das Follow-up nach drei Monaten wird systematisch durchgeführt. Für genauere Angaben zur Thrombolysedatenbank ist auf die Literatur verwiesen [14].

Patienten

Eingeschlossen wurden alle Stroke-Patienten, die zwischen 1998 und 2009 im USB mit einer IVT behandelt wurden (n = 424).

Baseline-Variablen

Die folgenden prospektiv erhobenen Baseline-Variablen wurden aus der Basler Thrombolysedatenbank entnommen: Demographische Daten, Schweregrad des neurologischen Defizits gemäss des NIHSS-Scores [1], Ätiologie nach den TOAST-Kriterien [15], Risikofaktorenprofil und Prämedikation mit Statinen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich die Blutfettwerte Gesamtcholesterin (GC), High-density-Lipoprotein (HDL), Low-density-Lipoprotein (LDL) und Triglyzeride (TG) aus der elektronischen Spitalabandonedatenbank in die Lysedatenbank integriert. In der Regel wurde die Analyse der Blutfettwerte bei Aufnahme oder innerhalb von 72 Stunden nach der Thrombolyse durchgeführt.

Outcome-Variablen

Als primäre Outcome-Variable wurde die Selbstständigkeit im täglichen Leben nach drei Monaten gemäss der modified Rankin Scale (mRS) bestimmt, wobei mRS 0–2 als günstiges Outcome und mRS 3–6 als ungünstiges Outcome bezeichnet wurde. Als primäre Komplikationsvariablen galten (1.) jegliche intrakranielle Blutungen (ICH_{any}) und (2.) alle symptomatische intrakranielle Blutung (sICH) gemäss den Kriterien der NINDS-Studie [1]. Alle Patienten hatten innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Lyse ein Schädel-CT erhalten.

Im Hinblick auf diese Outcome- und Komplikationsvariablen wurde untersucht, ob sich (a.) Stroke-Patienten mit

einer Vorbehandlung mit Statinen von denen unterscheiden, die keine Statine eingenommen hatten und (b.) welchen Einfluss die Serumwerte von GC, HDL, LDL und TG besitzen. Die Blutfettwerte wurden wegen der kleinen Anzahl sICH nur bezüglich ICH_{any} ausgewertet.

Statistische Analyse

In der univariaten Analyse wurde der Chi-Square-Test für kontinuerliche und der t-Test für kategorielle Variablen verwendet. Die multivariate Analyse wurde im Protokolle prädefiniert nach den für das Outcome wichtigsten, aus der Literatur [6] bekannten Variablen Alter und Schweregrad des Hirnschlages (NIHSS-Score) korrigiert. Mit dem Programm SPSS Version 15 wurde die Odds Ratio sowie das 95%-Vertrauensintervall bestimmt.

Ethik

Die Arbeit wurde von der Ethikkommission beider Basel beurteilt und genehmigt.

Metaanalyse

Literatursuche

In Pubmed/Medline wurde bis Dezember 2010 systematisch nach allen Studien gesucht, die den Einfluss der oben beschriebenen Variablen auf das Outcome oder das Auftreten von Blutungskomplikationen untersuchten. Dabei wurden die MeSH-Terms «Thrombolytic therapy», «Stroke», «Cholesterol» sowie «Statin», «Treatment outcome» und «Retrospective studies» als freie Suchbegriffe verwendet. Die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien wurden in die Suche miteinbezogen.

Statistische Analyse

Über alle in der Literatursuche identifizierten Studien wurde die Peto Odds Ratio berechnet, um den Einfluss der Statinvorbehandlung und der Blutfettwerte auf das funktionelle Outcome und Blutungskomplikationen zu bestimmen. Dazu wurde das Programm Review Manager, Version 5.0.23 (heruntergeladen von <http://www.cc-ims.net/revman>) verwendet.

Resultate

Basler Thrombolysedatenbank

Baseline-Variablen

Die Studienpopulation betrug 424 Personen. Keiner der Patienten musste wegen fehlender Daten zu Outcome oder Komplikationen ausgeschlossen werden. 76 Patienten (17,9%) waren mit Statinen vorbehandelt, 255 (60,1%) hatten ein männliches Geschlecht. Das mittlere Alter betrug 68,9 Jahre (± 14 Jahre), der durchschnittliche Schweregrad gemäss des NIHSS-Scores betrug 13,2 ($\pm 6,13$). Die mittleren Blutfettwerte betrugen: TG: 1,36 mmol/l ($\pm 0,80$); LDL: 2,60 mmol/l ($\pm 0,98$); HDL: 1,32 mmol/l ($\pm 0,41$); und GC: 4,50 mmol/l ($\pm 1,11$). Bei 334 der 424 untersuchten Thrombolysepatienten wurden die Blutfettwerte gemessen. Bei 43 davon

Tabelle 1 Baseline-Charakteristiken.

	Alle	Statingruppe	Non-Statin-Gruppe	p
n	424	76	348	
Alter [Jahre], mean (±SD)	68,9 (14,153)	70,6 (9,52)	68,6 (14,96)	0,25
Männliches Geschlecht, n (%)	255 (60,1)	60 (78,9)	195 (56,0)	<0,01
Schweregrad NIHSS, mean (±SD)	13,2 (6,125)	11,28 (5,60)	13,66 (6,16)	<0,01
Stroke to needle [min], mean (±SD)	165,00 (46,2)	154,80 (37,9)	167,22 (47,6)	<0,01
Blutfettwerte [mmol/l], (±SD)				
TG	1,36 (0,80)	1,30 (0,70)	1,37 (0,82)	0,55
LDL	2,60 (0,98)	2,00 (0,82)	2,73 (0,96)	<0,01
HDL	1,32 (0,41)	1,21 (0,42)	1,34 (0,41)	0,05
GC	4,50 (1,11)	3,79 (0,93)	4,65 (1,09)	<0,01
Ätiologie nach TOAST, n (%)				0,25
Kardioembolisch	217 (51,2)	41 (54,7)	176 (50,9)	
Large-artery-Atherosclerosis	50 (11,8)	11 (14,7)	39 (11,3)	
Small-artery-Occlusion	21 (5,0)	1 (1,3)	20 (5,8)	
>1 der obengenannten	85 (20)	14 (18,7)	71 (20,5)	
Andere	40 (9,4)	7 (9,3)	33 (9,5)	
Mimics	8 (1,9)	1 (1,3)	7 (2,0)	
Bekannte Risikofaktoren, n (%)				
Diabetes mellitus	59 (13,9)	21 (15,8)	47 (13,5)	0,59
Arterielle Hypertonie	280 (66,0)	62 (81,6)	218 (62,6)	<0,01
Hypercholesterinämie	115 (27,1)	54 (71,1)	61 (17,6)	<0,01
Raucher	94 (22,2)	17 (22,7)	77 (22,2)	1,00
Vorhofflimmern	112 (26,4)	16 (21,1)	96 (27,6)	0,31
Koronare Herzkrankheit	88 (20,8)	35 (46,1)	53 (15,2)	<0,01

wurden die Blutfettwerte bei Aufnahme bestimmt, bei 102 Patienten innerhalb von 24 Stunden, bei 136 Patienten innerhalb von 24–72 Stunden und bei 53 Patienten nach mehr als 72 Stunden.

Mit Statinen vorbehandelte Patienten waren häufiger männlichen Geschlechts (79% mit Statinen vs. 56% ohne Statine), sie hatten ein etwas weniger schwer ausgeprägtes klinisches Defizit (mean NIHSS 11,3 vs. 13,7), sie wurden schneller thrombolysiert (mittlere «Stroke-to-needle-Zeit» 154 vs. 167 min) und hatten tiefere LDL-, HDL- und GC-Werte als die nicht mit Statinen vorbehandelten Patienten. Statinpatienten hatten häufiger eine arterielle Hypertonie

(82% mit Statinen vs. 63% ohne Statine), eine Hypercholesterinämie (71 vs. 18%) und eine koronare Herzkrankheit (46 vs. 15%). Bei den übrigen Risikofaktoren, der Alters- und der Ätiologie-Verteilung des Hirnschlages bestanden keine Unterschiede zwischen der Statin- und der Nicht-Statin-Gruppe. Details sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Einfluss des Alters und des Schweregrades des Hirnschlages

Univariate Analyse (Tab. 2)

Sowohl ein tiefes Alter als auch ein tiefer Schweregrad war mit einem guten Outcome assoziiert (mittleres Alter: 66,1 Jahre mit gutem Outcome, 73 Jahre mit schlechtem Out-

Tabelle 2 Univariate Analyse.

Variable	Outcome			ICH _{any}			sICH		
	gut (mRS02) n = 250	schlecht (mRS36) n = 174	p	keine ICH _{any} n = 337	ICH _{any} n = 86	p	keine sICH n = 400	sICH n = 23	p
Alter (SD)	66,1 (14,8)	73,0 (12,0)	<0,01	68,28 (14,4)	71,29 (13,1)	0,06	68,67 (14,3)	69,19 (10,3)	0,89
NIHSS (SD)	10,96 (5,23)	16,49 (5,85)	<0,01	12,77 (6,2)	14,92 (5,5)	<0,01	13,20 (6,2)	14,94 (3,7)	0,27
Statine, n (%)	52 (68,4%)	24 (31,6%)	0,07	56 (73,7%)	20 (26,3%)	0,16	70 (92,1%)	6 (7,9%)	0,27
keine Stat, n (%)	198 (56,9%)	150 (43,1%)		281 (81%)	66 (19%)		330 (95,1%)	17 (4,9%)	
GC	4,43	4,42	0,91	4,49	4,16	0,02	4,42	4,52	0,71
HDL	1,27	1,34	0,11	1,29	1,28	0,83	1,28	1,42	0,21
LDL	2,54	2,57	0,75	2,60	2,33	0,03	2,56	2,45	0,68
TG	1,38	1,78	0,23	1,38	1,19	0,05	1,34	1,42	0,71

Tabelle 3 Multivariate Regressionsanalyse.

	Gutes Outcome, n = 250		ICH _{any} , n = 86		sICH, n = 23	
	OR	95%-CI	OR	95%-CI	OR	95%-CI
Alter	0,96	[0,94–0,98] ^a	1,02	[0,99–1,04]	1,00	[0,96–1,04]
NIHSS	0,83	[0,79–0,87] ^a	1,07	[1,01–1,12] ^a	1,05	[0,97–1,14]
Statine	0,82	[0,44–1,51]	0,84	[0,40–1,78]	0,57	[0,17–1,91]
GC	2,63	[0,17–33,33]	4,75	[0,00–50,39]	^b	
HDL	0,30	[0,02–4,35]	0,17	[0,00–1,81]	^b	
LDL	0,36	[0,02–5,56]	0,16	[0,00–1,68]	^b	
TG	0,70	[0,20–2,44]	0,37	[0,02–9]	^b	

^a p < 0,05^b Der Einfluss der Blutfettwerte auf symptomatische intrakranielle Blutungen (sICH) wurde wegen der geringen Anzahl von sICH nicht berechnet.

come; NIHSS: 11 mit gutem Outcome, 16,5 mit schlechtem Outcome, jeweils p < 0,01). Darüber hinaus führte ein hoher Schweregrad zu mehr Blutungen (NIHSS: 12,8 ohne ICH_{any}, 14,9 mit ICH_{any}, p < 0,01).

Multivariate Analyse (Tab. 3)

Analog zur univariaten Analyse waren sowohl ein tiefes Alter als auch ein tiefer Schweregrad unabhängige Prädiktoren für ein gutes Outcome (Alter: OR = 0,96, 95%-CI [0,94–0,98], NIHSS: OR = 0,83, 95%-CI [0,79–0,87]). Ein hoher Schweregrad war ein unabhängiger Prädiktor für mehr ICH_{any} (OR = 1,07, 95%-CI [1,01–1,12]).

Vorbehandlung mit Statinen

Univariate Analyse (Tab. 2)

In der Statingruppe zeigte sich ein Trend zu einem besserem funktionellen Outcome (68,4% mit Statinen vs. 56,9% ohne

Statine, p = 0,07), kein höheres Risiko von ICH_{any} (26,3% mit Statinen vs. 19% ohne Statine, p = 0,16) und auch kein höheres Risiko von sICH (7,9% mit Statinen vs. 4,9% ohne Statine, p = 0,27).

Multivariate Analyse

Nach Korrektur für Alter und Schweregrad des Hirnschlages bestand kein unabhängiger Einfluss einer Vorbehandlung mit Statinen auf Outcome oder Blutungskomplikationen (Tab. 3).

Einfluss der Blutfettwerte

Univariate Analyse (Tab. 2)

Das Auftreten von ICH_{any} war mit tiefen GC- (4,16 mmol/l mit ICH_{any} vs. 4,49 mmol/l ohne ICH, p = 0,02), tiefen LDL- (2,33 mmol/l mit ICH vs. 2,6 mmol/l ohne ICH_{any}, p = 0,03) und tiefen TG-Werten (1,19 mmol/l mit ICH_{any} vs. 1,38 mmol/l ohne ICH_{any}, p = 0,05) assoziiert. Das funktionelle Outcome nach drei Monaten allerdings wurde durch die Blutfettwerte nicht signifikant beeinflusst.

Multivariate Analyse (Tab. 3)

Wie bei der Vorbehandlung mit Statinen ergab auch bei den Blutfettwerten die für Alter und Schweregrad korrigierte multivariate Analyse keine unabhängigen Auswirkungen auf Outcome, ICH_{any} und sICH.

Metaanalyse

Die Literaturrecherche ergab sechs Studien, die in Tabelle 4 aufgeführt sind. Das Patientenkollektiv der Studie von Miedema et al., 2010, überlappt dasjenige von Uyttenboogaart et al., 2008. Um Zweifachzählungen von Patientendaten zu vermeiden, wurden die Daten von Uyttenboogaart et al., 2008, nur bei der Berechnung des Einflusses der Blutfett-

Tabelle 4 In die Metaanalyse eingeschlossene Studien.

Studie	n	Untersuchte Variablen	Primäre Endpunkte	In den Studien beschriebene, in multivariater Analyse unabhängige Einflüsse
Alvarez-Sabin 2007 [6]	145	Prämedikation mit Statinen	Outcome	Vorbehandlung mit Statinen verbessert Outcome
Bang 2007 [13]	104	Prämedikation mit Statinen Blutfettwerte	sICH	Tiefes LDL erhöht das Risiko für sICH
Uyttenboogaart 2008* [8]	252	Prämedikation mit Statinen Blutfettwerte	Outcome sICH	Hohes TG erhöht das Risiko für sICH, aber Outcome unverändert
Meier 2009 [9]	311	Prämedikation mit Statinen Blutfettwerte	Outcome ICH _{any}	Vorbehandlung mit Statinen führen zu mehr ICH _{any} , aber Outcome unverändert
Miedema 2010* [10]	476	Prämedikation mit Statinen	Outcome sICH Early in-hospital-mortality	Keine unabhängigen Einflüsse einer Vorbehandlung mit Statinen
Faivre 2010 [7]	88	Prämedikation mit Statinen	Outcome	Vorbehandlung mit Statinen ist mit gutem Outcome assoziiert
Daten der Basler Thrombolyse-datenbank	424	Prämedikation mit Statinen Blutfettwerte	Outcome ICH _{any} sICH	Keine unabhängigen Einflüsse

* Das Patientenkollektiv aus Uyttenboogaart 2008 [8] ist in Miedema 2010 [10] enthalten. Die Daten von Uyttenboogaart 2008 [8] wurden nur für die Berechnung des Einflusses der Blutfettwerte verwendet.

werte verwendet, da diese in Miedema et al., 2010, nicht aufgeführt sind, nicht jedoch für die übrige Analyse.

Vorbehandlung mit Statinen

Einfluss der Statine auf das Outcome (Abb. 1): Der Einfluss auf das Outcome wurde in fünf Studien mit $n = 1439$ untersucht ([6, 7, 9, 10] und Daten USB). Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Vorbehandlung mit Statinen und dem Outcome ($OR = 1,22 [0,94-1,59]$) und es bestand eine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 67\%$).

Einfluss der Statine auf ICH_{any} (Abb. 2): Der Einfluss auf ICH_{any} wurde in zwei Studien mit $n = 734$ untersucht ([9] und Daten USB). Statine erhöhten das Risiko einer ICH_{any} signifikant ($OR = 2,01 [1,26-3,21]$). Die Analyse wies allerdings eine beträchtliche Heterogenität ($I^2 = 32\%$) auf.

Einfluss der Statine auf sICH (Abb. 3): Der Einfluss auf sICH wurde in drei Studien mit $n = 1003$ untersucht ([10, 13] und Daten USB). Die OR von 2,54 [1,38–4,66] zeigte, dass die Vorbehandlung mit Statinen das Risiko von sICH deutlich erhöht. Die Heterogenität war nicht relevant ($I^2 = 0\%$).

Einfluss der Blutfettwerte

Der Einfluss der Blutfettwerte auf das funktionelle Outcome nach drei Monaten konnte in der Metaanalyse nicht untersucht werden, da keine der Studien die dafür notwendigen Zahlen aufführte.

Der Einfluss der Blutfettwerte auf ICH_{any} wurde in zwei Studien mit $n = 646$ ([9] und Daten USB), der Einfluss auf sICH wurde in drei Studien mit $n = 683$ untersucht ([8, 13] und Daten USB).

Abbildung 1 Einfluss der Prämedikation mit Statinen auf das Outcome.
Event: Gutes Outcome ($mRS \leq 2$).

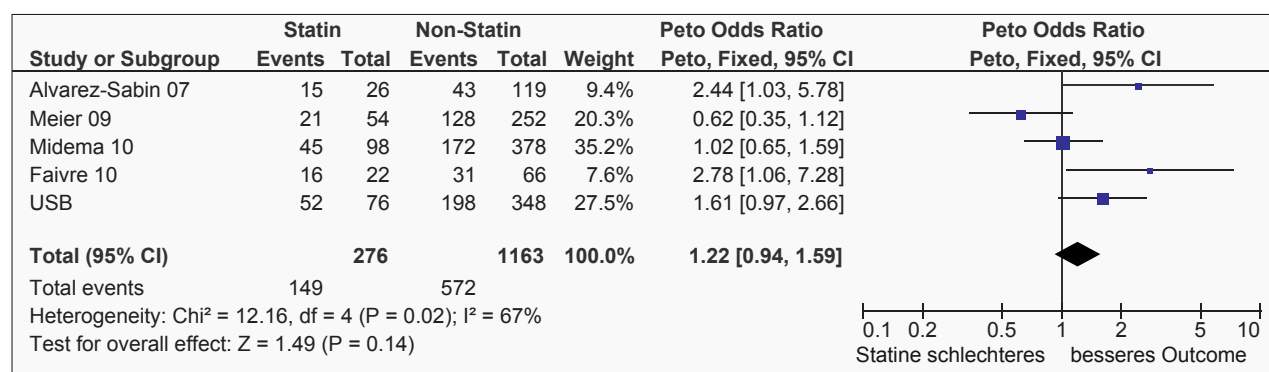


Abbildung 2 Einfluss der Prämedikation mit Statinen auf ICH_{any}.
Event: ICH_{any}.

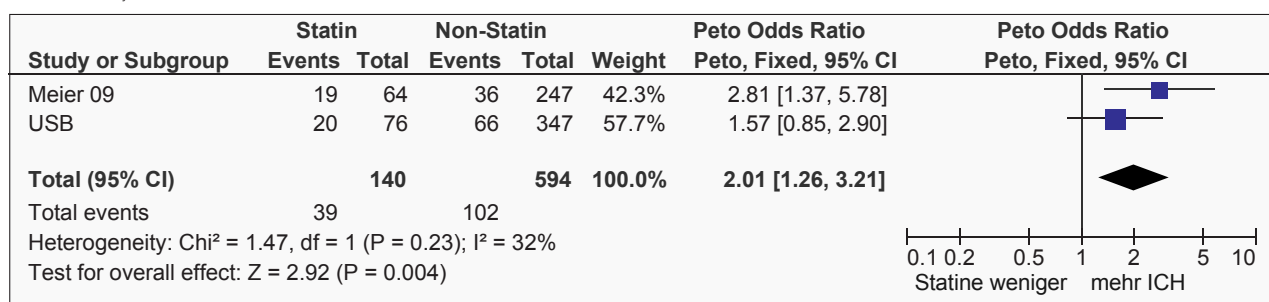
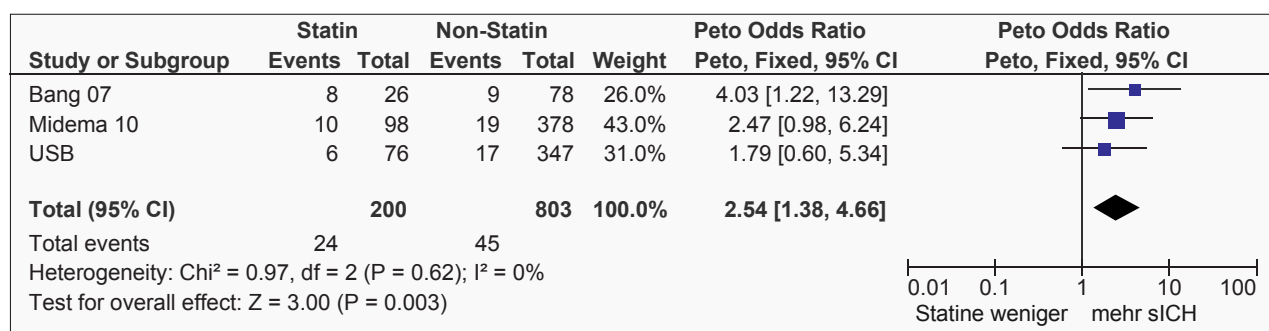


Abbildung 3 Einfluss der Prämedikation mit Statinen auf sICH.
Event: sICH.



Cholesterin: Ein tiefer Cholesterinspiegel erhöhte signifikant das Risiko einer ICH_{any} (OR = -0,24 [-0,45 bis -0,03], I² = 0%) (Abb. 4), ausserdem zeigte sich ein nicht signifikanter Trend in Richtung mehr sICH (OR = -0,26 [-0,58 bis 0,07], I² = 69%) (Abb. 5)

LDL: Tiefe LDL-Spiegel führten zu signifikant mehr ICH_{any} (OR = -0,24 [-0,42 bis -0,06], I² = 0%) (Abb. 6) und tendierten nichtsignifikant zu mehr sICH (OR = -0,26 [-0,54 bis 0,03], I² = 39%) (Abb. 7).

HDL und TG: Weder bei den TG noch bei den HDL-Werten zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Auftretens von ICH_{any} (TG: OR = -0,14 [-0,31 bis 0,02]; HDL: OR = 0,04 [-0,04 bis 0,11]) oder sICH (TG: OR = 0,03 [-0,20 bis 0,25]; HDL: OR = -0,04 [-0,15 bis 0,07]).

Diskussion

Diese aus zwei Teilen bestehende Arbeit zeigt hauptsächlich die folgenden Resultate:

1. Die datenbankbasierte Analyse des Basler Thrombolyse-kollektivs zeigt, dass – korrigiert für die wichtigsten Outcome-Prädiktoren Alter und Schweregrad – weder eine Vorbehandlung mit Statinen noch die initialen Blutfettwerte einen Einfluss auf das funktionelle Outcome und auf intrakranielle Blutungen aufweist.
2. Die Metaanalyse aller zum Thema publizierten Studien zeigt sowohl für die mit Statinen vorbehandelten Patienten als auch für Patienten mit niedrigen Cholesterinwerten (LDL und GC) ein erhöhtes Blutungsrisiko für alle intrakraniellen Blutungen und symptomatische intrakranielle Blutungen, während kein Einfluss auf das funktionelle Outcome besteht.

Abbildung 4 Einfluss des GC auf ICH_{any} [mmol/l].

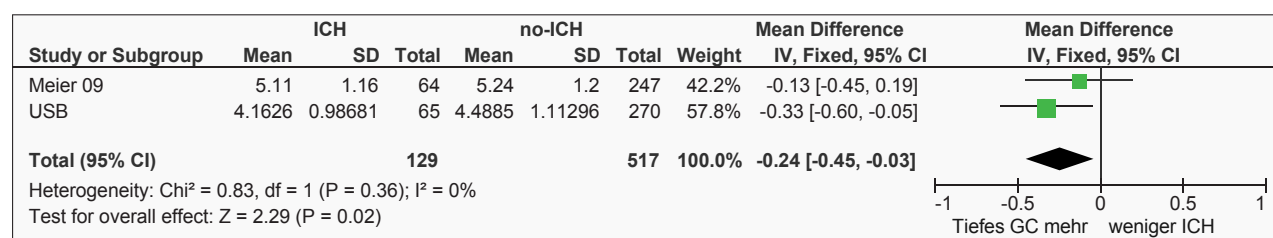


Abbildung 5 Einfluss des GC auf sICH [mmol/l].

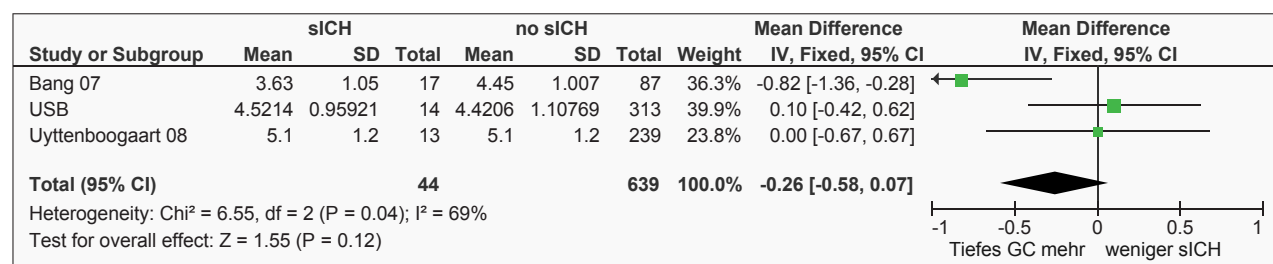


Abbildung 6 Einfluss des LDL auf ICH_{any} [mmol/l].

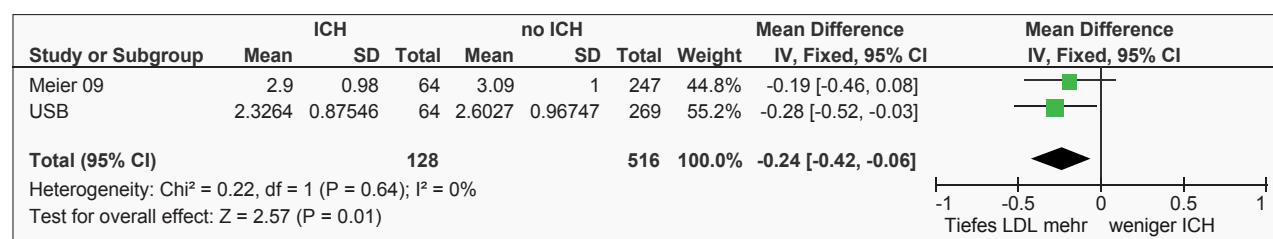
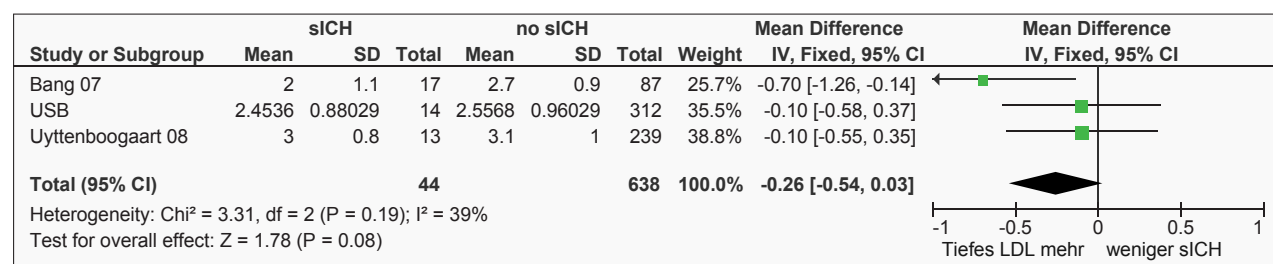


Abbildung 7 Einfluss des LDL auf sICH [mmol/l].



Diskussion der Hauptergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur

Mehr als zwei Drittel der 76 mit Statinen vorbehandelten Patienten des Basler Kollektivs wiesen ein gutes funktionelles Outcome nach drei Monaten auf. Diese Erholungsrate war höher als diejenige der meisten vorangegangenen Studien, in denen 57,7% von 26 Statinusern [6], 38,9% von 54 Statinusern [9], 45,9% von 98 Statinusern [10] und 53,9% von 918 Statinusern [16] ein gutes Outcome hatten. Nur eine Studie zeigte mit 78% von 22 Statinusern einen höheren Erholungsanteil [7].

Die mit Statinen vorbehandelten Patienten unterschieden sich in verschiedenen Baseline-Variablen von den nicht mit Statinen vorbehandelten Patienten: sie waren eher männlichen Geschlechts, hatten einen tieferen Schlaganfall-Schweregrad, eine tiefere Stroke-to-needle-Time, und wiesen mit einer höheren Rate von arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit ein deutlich ungünstigeres Risikofaktorenprofil auf.

Der Einfluss dieser Baseline-Variablen auf das Outcome scheint wichtiger als der Einfluss der Vorbehandlung mit Statinen zu sein. Denn korrigiert nach den wichtigsten Outcome-Parametern brachte eine Vorbehandlung mit Statinen im Basler Kollektiv keine signifikante Verbesserung mehr in Bezug auf das funktionelle Outcome. Somit kam diese Arbeit zum gleichen Ergebnis wie die meisten vorangegangenen kleineren Beobachtungsstudien [8–12]. Auch eine kürzlich publizierte multizentrische gepoolte Analyse zeigte ebenfalls kein besseres funktionelles Outcome bei statinvorbehandelten Patienten [16]. In dessen Studienpopulation von $n = 4012$ waren die meisten der in der vorliegenden Arbeit analysierte Patientenpopulationen mit eingeschlossen.

Einzig in zwei Studien [6, 7] war die Vorbehandlung mit Statinen ein unabhängiger Prädiktor für ein besseres Outcome. Jene beiden Arbeiten wiesen einen höheren Schweregrad in der Baseline auf (NIHSS: 17 bzw. 15 vs. 13–14 der anderen in Tabelle 4 aufgeführten Studien) und ihre Patientenkollektive waren kleiner ($n = 145$ bzw. 88).

Bei zirka jedem vierten der mit Statinen vorbehandelten thrombolysierten Patienten des Basler Kollektivs trat im Verlauf eine intrakranielle Blutung jeglicher Form (ICH_{any}) auf. In den meisten (rund drei Vierteln) der Fälle handelte es sich um asymptomatische Blutungen. In vorangegangenen Studien geschah dies bei 34,5% [9] bzw. 20,1% [16]. Verglichen mit der nicht mit Statinen vorbehandelten Patienten im Basler Kollektiv zeigte sich kein Trend zu mehr Blutungen in der Statingruppe; auch nicht nach Korrektur für die wichtigsten Baseline-Variablen.

Im Gegensatz dazu zeigten frühere Studien eine Tendenz zu mehr Blutungskomplikationen in der Statingruppe [9, 13, 16]. Ausser in einer dieser Studien [9] war der Statingebrauch aber kein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Blutungen.

Das funktionelle Outcome nach drei Monaten wurde durch die Blutfettwerte nicht beeinflusst, was auch in einer früheren Studie gezeigt wurde [8]. Bezüglich des Auftretens von Blutungskomplikationen zeigte sich im Basler Kollektiv aber ein erhöhtes Risiko von ICH_{any} bei tiefen GC-, tiefen LDL- und tiefen TG-Werten. Allerdings bestand nach Korrektur für die wichtigsten Baseline-Variablen kein unabhän-

giger Einfluss mehr, genauso wenig wie in einer vergangenen Studie [9]. Nur eine Studie hatte einen unabhängigen Einfluss von tiefen LDL-Werten auf das vermehrte Auftreten von sICH festgestellt [13].

Die Vorbehandlung mit Statinen zeigte in der Metaanalyse keinen Einfluss auf das funktionelle Outcome nach drei Monaten, aber ein signifikant erhöhtes Risiko von Blutungskomplikationen. Die möglicherweise höheren Raten von Blutungskomplikationen scheinen durch die antithrombotischen Eigenschaften von Statinen biologisch plausibel [3–5]. Allerdings steht dieses Ergebnis im Widerspruch zu der oben diskutierten multivariaten Analyse der Daten und einer kürzlich durchgeführten grossen gepoolten Analyse [16], bei denen kein unabhängig erhöhtes Blutungsrisiko bei statinvorbehandelten Patienten festgestellt wurden. Im Gegensatz zu den multivariaten Analysen konnten in der Metaanalyse die Daten nicht nach wichtigen Baseline-Variablen korrigiert werden. Deshalb könnte das deutlich höhere Blutungsrisiko in der Statingruppe ein ungünstigeres Baseline-Profil widerspiegeln und sollte mit Vorsicht interpretiert werden.

Tiefe Cholesterin- und LDL-Werte erhöhten in der Metaanalyse das Risiko von Blutungskomplikationen. Frühere prospektive Studien zeigten eine unabhängige Korrelation zwischen tiefen LDL- und TG-Werten und dem Auftreten von ICH_{any} [17] oder zwischen tiefen Cholesterinwerten und dem Auftreten von ICH_{any} bei älteren Männern [18]. Auch wenn diese Arbeiten nicht im Rahmen einer IVT stattfanden, ein viel breiteres Patientenkollektiv einschlossen und gewisse Studien diesen Zusammenhang nicht belegten [19], scheint es plausibel, dass auch im Rahmen der IVT tiefe Blutfettwerte das Blutungsrisiko erhöhen. Auch hier ist aber wieder zu bedenken, dass in der Metaanalyse keine Korrektur nach den wichtigsten Baseline-Variablen möglich war.

Limitationen – Analyse Basler Thrombolysedatenbank

Das Patientenkollektiv ist mit $n = 424$ zur Untersuchung eines potentiell neuroprotektiven Effektes der Statine wesentlich kleiner als die Patientenzahl von Neuroprotektivastudien, die mehrere Tausend Patienten untersucht haben. Obwohl die multivariate Analyse nach den für das Outcome wichtigen Variablen Alter und Schweregrad des Hirnschlages korrigiert wurde, kann ein darüber hinausgehender Bias durch weitergehende Einflussgrössen nicht ausgeschlossen werden. Zudem handelt es sich nicht um randomisierte Studien, sondern um systematische Beobachtungen. Aufgrund dieser Limitationen und der Möglichkeit eines Bias sollten unsere Resultate nur vorsichtig interpretiert werden.

Die geringe Patientenpopulation ist besonders bei der Analyse der intrakraniellen Blutungen und hier vor allem bei den symptomatischen intrakraniellen Blutungen ein limitierender Faktor, so dass sich keine abschliessenden Schlüsse ziehen lassen.

Ferner wurde in der Statingruppe nicht erhoben, wie lange welches Statin in welcher Dosis eingenommen wurde und ob wirklich Compliance bestand. Es ist daher möglich, dass manche Statinpatienten ihre verordneten Statine gar nicht einnahmen und daher in die Nicht-Statingruppe gehört hätten.

Während die Outcome-Variablen lückenlos festgehalten wurden, konnte nur bei 79% der Patienten das Cholesterinprofil eruiert werden. Des Weiteren wurden die Blutfettwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten, teils in nüchternem und teils in nicht nüchternem Zustand bestimmt. Vor allem Triglyzerid- und LDL-Werte scheinen je nach Ernährungszustand zu variieren. Allerdings zeigten neuere Studien, dass die in nicht nüchternem Zustand erhobenen Triglyzerid- und Cholesterinwerte sich nicht signifikant von den Werten im nüchternen Zustand unterscheiden [20, 21]. Demzufolge sollten der heterogene Bestimmungszeitpunkt und der Einschluss von Hirnschlagpatienten jedweden Ernährungszustandes keine gravierende Limitation dieser Studie darstellen.

Limitationen – Metaanalyse

Der Fokus und die erhobenen Variablen der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien waren heterogen, weshalb nicht alle Studien für alle Analysen auswertbar waren. So beruhte die Analyse des Einflusses der Statine auf das funktionelle Outcome auf fünf Studien ([6, 7, 9, 10] und Daten USB), während der Einfluss der Statine bzw. der Blutfettwerte auf ICH_{any} nur basierend auf zwei Studien ([9] und Daten USB) analysiert werden konnte. Ein entsprechender Bias kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Methodebedingt war in der Metaanalyse keine Korrektur für Unterschiede in Outcome-relevanten Baseline-Variablen möglich. Somit ist unsere Beobachtung, dass statinbehandelte Patienten – unkorrigiert – mehr Blutungskomplikationen aufwiesen als die, die nicht mit Statinen vorbehandelt worden waren, vorsichtig zu interpretieren. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass gemäss der Analyse der Basler Daten in der Statingruppe keine vermehrte Blutungsneigung mehr bestand, nachdem für Unterschiede in den Baseline-Variablen korrigiert wurde, scheinen Statine nicht per se die Blutungsgefahr nach IVT zu erhöhen. Zu gleichem Ergebnis kommt auch eine kürzlich publizierte multizentrische Studie [16], an der auch unser Zentrum beteiligt war.

Zusammenfassend scheinen Statinpatienten häufiger als Nichtstatin-Patienten Charakteristika aufzuweisen, die mit einem erhöhten Risiko thrombolyseassoziierter Blutungen einhergehen. Auch niedrige Cholesterinwerte (Gesamt- und LDL-Cholesterin) scheinen ein erhöhtes Blutungsrisiko anzuzeigen, ohne dass sie als unabhängigen Prädiktoren einer thrombolyseassozierten intrakraniellen Blutung angesehen werden können.

Da aber eine vorgängige Statinbehandlung kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome darstellt und die IVT eine sichere und wirksame Akutbehandlung des Hirnschlages darstellt [1], sollte eine Statinvorbehandlung nicht als Grund angesehen werden, einem Hirnschlagpatienten eine IVT zu verwehren.

Literatur

- 1 Anon. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581–7.
- 2 Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke.* 1999;30(9):1969–73.
- 3 Pezzini A, Zotto E Del, Volonghi I, et al. New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(7):794–804.
- 4 Asahi M, Huang Z, Thomas S, et al. Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(6):722–9.
- 5 Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364–70.
- 6 Alvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2007;38(3):1076–8.
- 7 Faivre A, Sagui E, Canini F, et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the French military hospital of Toulon from September 2003 to June 2009. *Rev Neurol (Paris).* 2010;166(11):909–20.
- 8 Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, et al. Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2008;255(6):875–80.
- 9 Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40(5):1729–37.
- 10 Miedema I, Uyttenboogaart M, Koopman K, Keyser J De, Luijckx GJ. Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland).* 2010;29(3):263–7.
- 11 Restrepo L, Bang OY, Ovbiagele B, et al. Impact of hyperlipidemia and statins on ischemic stroke outcomes after intra-arterial fibrinolysis and percutaneous mechanical embolectomy. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland).* 2009;28(4):384–90.
- 12 Makiyama N, Okada Y, Koga M, et al. Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA registry. *Rinshō Shinkeigaku = Clinical neurology.* 2010;50(4):225–31.
- 13 Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology.* 2007;68(10):737–42.
- 14 Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, et al. Thrombolysis in stroke mimics: frequency, clinical characteristics, and outcome. *Stroke.* 2009;40(4):1522–5.
- 15 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41.
- 16 Engelter ST, Soinne L, Ringelb P, Sarikaya H, Bordet R et al. IV Thrombolysis and Statins. *Neurology.* 2011;77:888–95.
- 17 Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke.* 2007;38(10):2718–25.
- 18 Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke.* 1996;27(11):1993–8.
- 19 Suh I, Jee SH, Kim HC, et al. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet.* 2001;357(9260):922–5.
- 20 Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med.* 2011;270(1):65–75.
- 21 Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation.* 2008;118(10):993–1001.