

Vanhusten dyslipidemia – statiinia vai ei

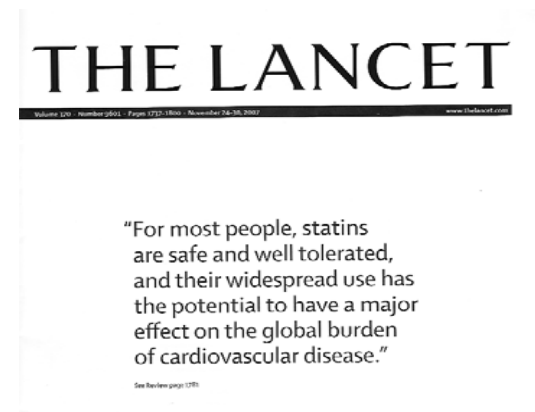
**Timo Strandberg
Geriatripäivät 29.1.2009**

Kuitenkin:

- **Korkeaa homokysteiinitasoa pienentämällä ei ole onnistuttu vähentämään valtimotauteja**
- **Kohonnutta verenpainetta tai kolesterolia hoitamalla se onnistuu**

BMJ 23.1.2009

- **Kolesteroli, verenpaine, tupakointi ja muut klassiset sydäntautien riskitekijät eivät paljasta ketkä yli 85-vuotiaista kuolevat sydän- ja verisuonitauteihin.**
- **Ennustaminen sen sijaan onnistuu mittaamalla veren homokysteiinipitoisuus.**





Luonnon eksperimentit

- 5 yhden geenin mutaatiota, jotka johtavat kohonneeseen LDL-kolesterolitasoon
 - → Kaikkiin liittyy ennenaikainen ja suurentunut sepelvaltimotautiriski
- Statiinihoidon aikana FH-potilaiden riski laskenut väestön tasolle (BMJ 2009, Jan 24)
- PCSK9-alleeli pitää LDL-kolesterolitason luonnollisesti matalana
 - → Pieni sepelvaltimotautiriski

Todisteet kolesterolin osuudesta ateroskleroosiin

- Ateroskleroosi on helppo saada aikaan koe-eläimillä (kasvissyöjät) kolesterolia tai tyydyttyjä rasvoja syöttämällä
- Kokeellisesti aiheutetut ateroomaplakit sisältävät kolesterolia ja ovat samantyyppisiä kuin ihmisellä
- Seerumin kolesterolitason ja ateroskleroositautien välillä on epidemiologinen yhteys
- Kolesterolitason pienentäminen vähentää näiden tautien ilmaantumista ja vaikuttaa (tehokkaasti toteutettuna) pienentävästi myös ateroomaplakkien kokoon

Roberts W, Am J Cardiol 2006;1550-5

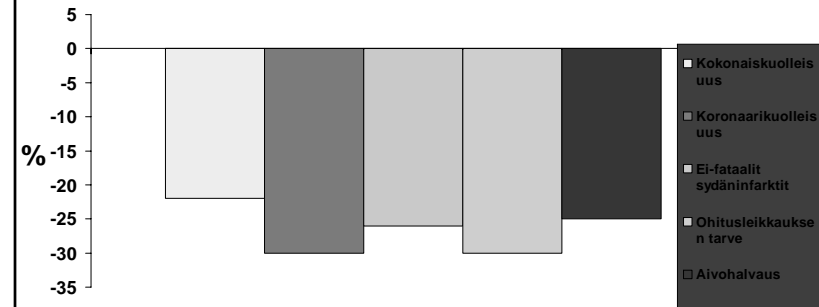
Lowering LDL – not only how low, but how long?

Brown & Goldstein, Science
2006;311:1721

lääkät

- 65-75 vuotiaat
 - Ei eroa nuorempiin verrattuna
- Yli 75 vuotiaat (tai yli 80-vuotiaat)
 - Hoito jo menossa
 - Uusi aloitus

Statiinihoidon vaikutus iäkkäillä (≥ 65 v.) koronaaripotilailla meta-analyysin mukaan (Afilalo ym. JACC 2008;51:37-45)



Kaikki vähenemät tilastollisesti merkitseviä

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators

- 14 satunnaistettua statiinitutkimusta
- 90 056 potilasta
- 8186 kuolemaa, 14348 merkittävää kardiovaskulaaritapahtumaa, 5103 syöpää
- Lähes lineaarinen yhteys absoluuttisen LDL-kolesterolitason pienenemisen ja valtimotautien vähenemisen välillä
- Tulos monotoninen eri alaryhmissä
- Ei eroa syöpätapauksissa

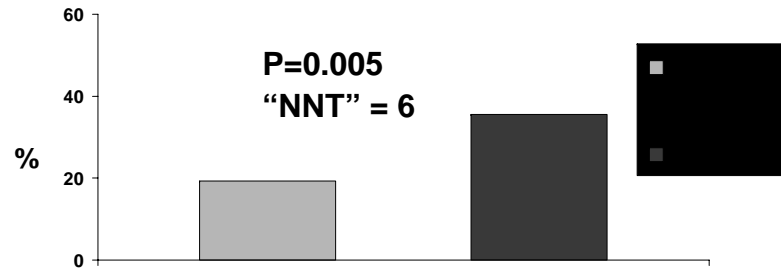
Lancet 2005;October 8

DEBATE-tutkimuksen seuranta

- 400 keskimäärin 80-vuotiasta kotona-asuvaa, joilla stabiili valtimotauti (65 % naisia)
- Niillä, joilla statiini lähtövaiheessa (n=83):
 - 6 vuoden kuolemanvaara 45 % pienempi (riskisuhde 0,55, 95 % luottamusväli 0.31-0.96)
 - Vakioitu iän, PEF:n ja MMSE:n mukaan

Strandberg et al, J Gerontol 2008

Keskimäärin 80-vuotiaiden potilaiden kokonaiskuolleisuus 6 vuoden seurannassa alkuvaiheen statiininkäytön mukaan



Valtimosairauden kehitys vie 10 – 50 vuotta

Esivaihe ▶ Kolesterolin + vaurio ▶ Kolesterolin + oireinen sairaus

Valtimotautiriski

Hoidon aloitus

lääkkeitä kannattaa hoitaa

Mutta kannattaako ALOITTA A vasta yli 80-vuotiaana?

Different stage – different treatment !

Prevention of atherosclerosis, inflammation, arterial stiffening
-Statins
-Hypoglycemic drugs
-RAA-system drugs

Prevention of pressure effects, thrombosis, very high glucose
-Antihypertensives
-ASA, warfarin
-Fish oils

Mediterranean diet, exercise

Age, complications

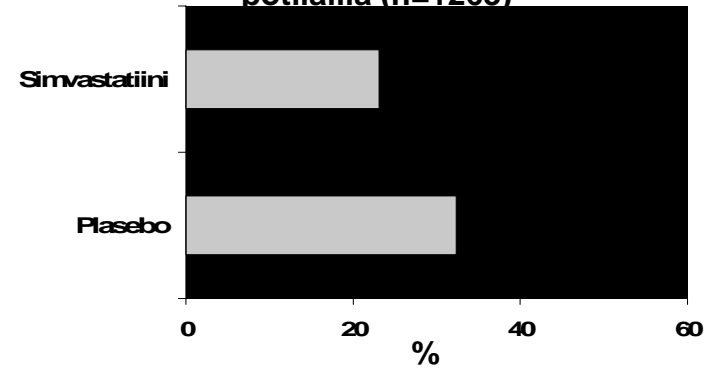
Strandberg 2008

Seurantatutkimus yli 60-vuotiailla statiinin käyttäjillä

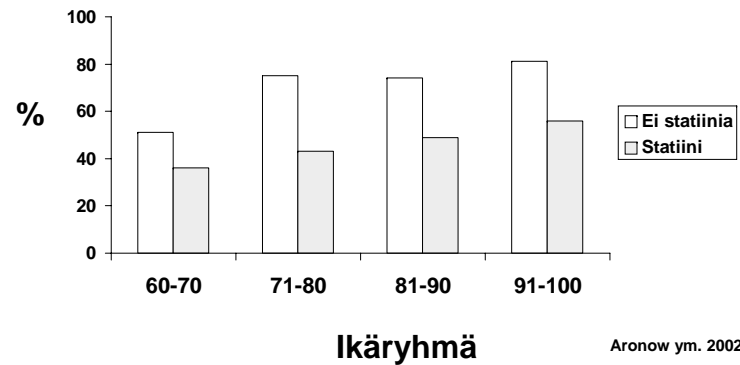
- 488 miestä ja 922 naista
- keskimäärin 81 vuotiaita (60-100 v)
- aiempi sydäninfarkti
- LDL-kolesteroli > 3,2 mmol/l
- 48 %:lle aloitettiin statiini
- ei satunnaistettu
- seuranta keskimäärin 36 kuukautta

Aronow & Ahn, Amer J Cardiol 2002;89:67-9

HPS - major vascular events kun statiini aloitettu 75-80-vuotiailla suuren riskin potilailla (n=1263)



Uusia koronaaritapahtumia eri ikäryhmissä



PROSPER-tutkimus

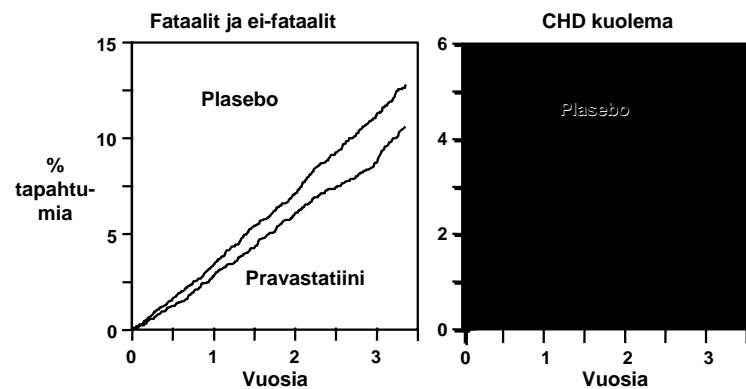
(Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk)

- 2804 miestä ja 3000 naista
- 70 - 82 vuotiaita
- primaari-sekundaaripreventio
- s-kolesteroli 4.0-9.0 mmol/l
- pravastatiini 40 mg tai plasebo
- keskimäärin 3.2 vuoden seuranta

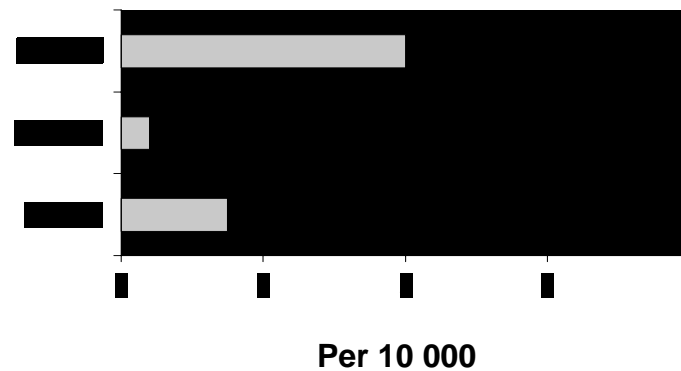
Lancet 2002;360:1623-30

Sepelvaltimotautitapahtumat

kun hoito aloitettu 70-82-vuotiaana

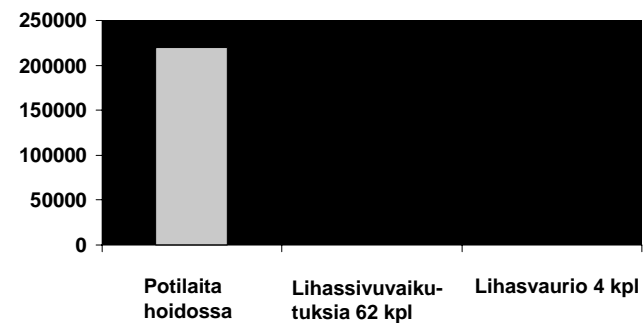


Akuutin maksainsuffisienssin riski



Statiinihoidon riskit

Kolesterolilääkkeiden sivuvaikutukset hyvin harvinaisia



Lääkelaitoksen lehti Tabu 4/2001

Statiinit 2009

- Luurankolihasiväikutusten mahdollisuus olemassa, mutta harvinaista
- Lievien lihasoireiden todellinen yhteys statiinihoitoon
- Geneettinen alttius (SLCOB1 geenivariantti) – statiini ei mene maksaan
- D-vitamiinipuutoksen merkitys?
- Ei näyttöä maksatoksisuudesta – transaminaasinousut mahdollisia – kliininen merkitys?
- Jos paljon lääkkeitä, interaktiot? - simvastatiini

- Hyödyt sydänlihaksen kannalta!

Statiini vai joku muu?

Johtopäätöksiä valtimotautien ehkäisyn kannalta: yli 75-80 vuotiaat

- Hoito jo menossa – ikä ei kriteeri

- Uusi aloitus – ainakin jos valtimotauti

- Sivuvaikutukset: ei näyttöä ikään liittyvistä erityisongelmista

Pleiotrooppiset ja ”pleiotrooppiset” vaikutukset

- Anti-inflammatoriset - CRP:n lasku
- Antitromboottiset vaikutukset trombosyytteihin ja hyytymiseen
- NO-tuotannon lisäys – endoteelidysfunktion korjaantuminen → vasodilataatio
- Vaikutukset kasvutekijöihin – vaikutusmekanismin perusteella
- Proapoptoosi – solusyklin säätely
- Immunomodulaatio

Ainakin osa näistä hyvin selitettävissä tehokkaalla kolesterolitason pienemisellä
→ todellisten pleiotrooppisten vaikutusten kliininen merkitys?

Statiinien uusia indikaatioita

- Neurologiset sairaudet – dementia?
- Nivelreuma - immuunisairaudet
- Syöpä – adjuvanttihoito?
- Infektiokomplikaatioiden esto?
- Hyljintäreaktioiden esto?
- Sydämen vajaatoiminta – ehkäisy!

Statiinihoito ja dementia

ehkäisyä vai peräti hoitoa?

Statiinit immunomodulaattoreina – vanhukset?

- Anti-inflammaatio - CRP:n pieneneminen
- T-solujen aktivaation esto –
säätelijä T-solujen aktivointi

Perusteita

- statiinihoito ehkäisee aivohalvauksia
- Alzheimerin tautikin valtimotauti
- epidemiologisia tutkimuksia, joissa statiinien käyttäjillä vähemmän dementiaa
- Cochrane-katsaus: lisätutkimuksia tarvitaan

Rotterdam Study

(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:13-17)

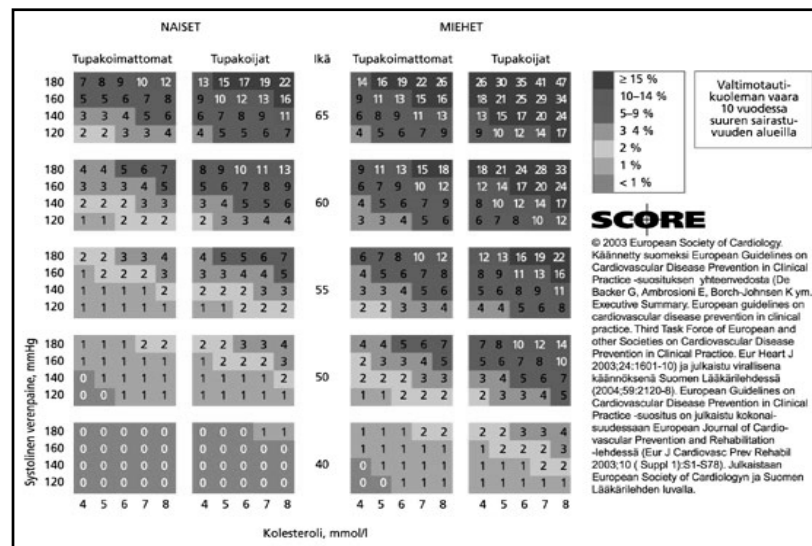
- 6992 osallistujan seuranta 9 vuoden ajan
- Keskimäärin 69 vuotiaita, 60 % naisia
- 582 sai Alzheimerin taudin
- Statiinin käyttäjillä 43 % pienempi adjustoitu riski
- Lipofiilisyyden kannalta ei eroa
- ApoE4 status ei vaikuttanut

Sparks L. Statins and cognitive function.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:13-17

- ”...it is clear that somewhere between normal cognitive performance and profound dementia of AD, statin therapy exerts a beneficial effect, and it is our task to identify at what point in time statin therapy might be of greatest benefit...”

LEADe-tutkimus-tuloksia raportoitu kongresseissa

- Alzheimerpotilaita, joilla donepetsiililääkitys
- Atorvastatiini 80 mg tai lume
- ADAS-cog kannalta ei hyötyä koko tutkimusjoukossa. Hyötyä ApoE4-genotyypin omaavilla?



Riskitekijöitä joiden merkitys kääntyy yli 80-vuotiaiden aineistoissa

- Verenpaine
- Painoindeksi
- Kolesterololi

HUOM: ei välttämättä tarkoita, ettei hoidosta voisi olla hyötyä

Riskimarkkeri

