

Vanhusten dyslipidemia – statiinia vai ei

Timo Strandberg
Geriatripäivät 29.1.2009

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.**

Kuitenkin:

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

THE LANCET

Volume 370 · Number 9601 · Pages 1737-1800 · November 24-30, 2007

www.thelancet.com

"For most people, statins are safe and well tolerated, and their widespread use has the potential to have a major effect on the global burden of cardiovascular disease."

See Review page 1781

2007

'Höjd kolesterolhalt behöver inte vara farligt'

■ STOCKHOLM

Drick mjölk, ät ost och slå dövö-
rat till när kostmissionen

Uffe Ravnskov ger ett annat
exempel på missbruk av risk-

förmågan att dra ihop kranskär-
len och det är

Ravnskov, och den härst



□ Docent Uffe Ravnskov vänder upp och ned på debatten om kolesterol och menar att riskerna för hjärtinfarkt av hög kolesterolhalt är överdrivna.

Klas Andersson

— Vissa kemiska ämnen har
samtusen i alla cellväggar och
nervtrådar, fortsätter Uffe

allt
kan
per
ent
stri
lest
gan
—
billi
tar
sitt
utan
neric
män
M
nema
det är
som
lest
rubbn
— I
ligtvis
Ravns
dast or
cent av
Till s
la tala
ligt, ber
några n
— Sa
ken leve
bart. So
liter mjö
talarvin
utan om
grädden
har myck
terol i bl
hjärtinfar
re skratta
höra tala
panjen.

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

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

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

Brown & Goldstein, Science
2006;311:1721

lääkät

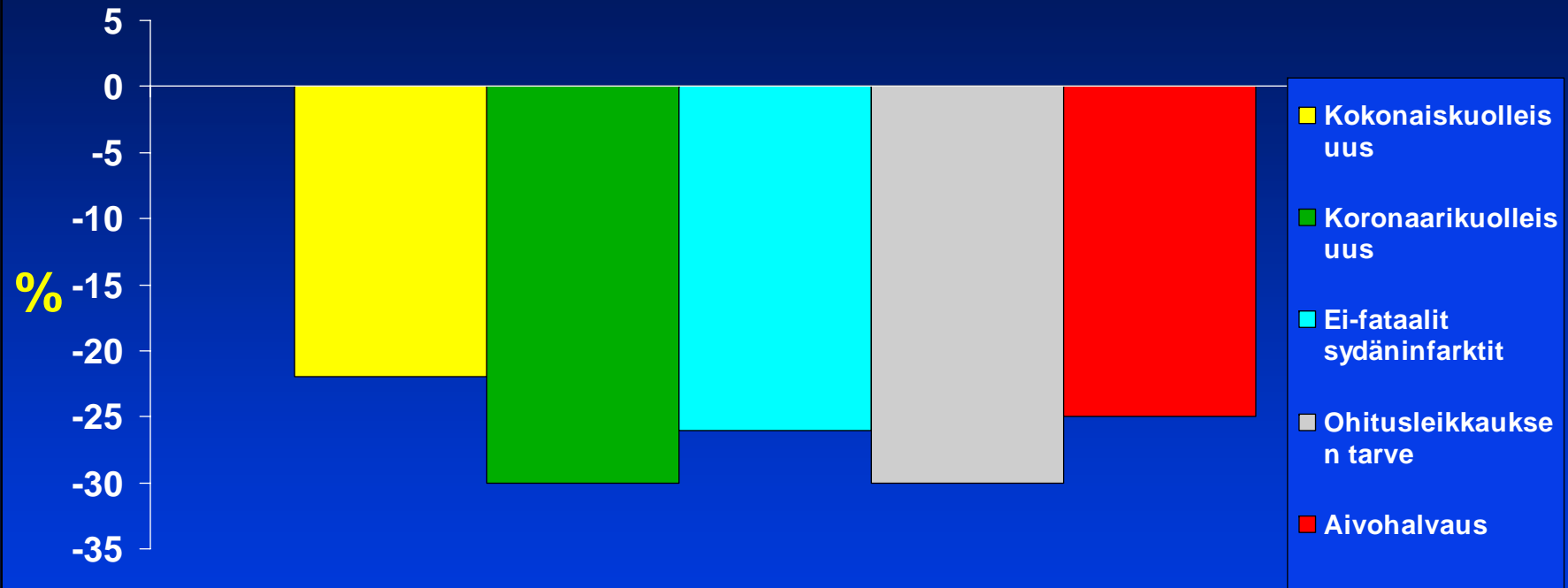
- **65-75 vuotiaat**
 - Ei eroa nuorempiin verrattuna
- **Yli 75 vuotiaat (tai yli 80-vuotiaat)**
 - Hoito jo menossa
 - Uusi aloitus

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

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



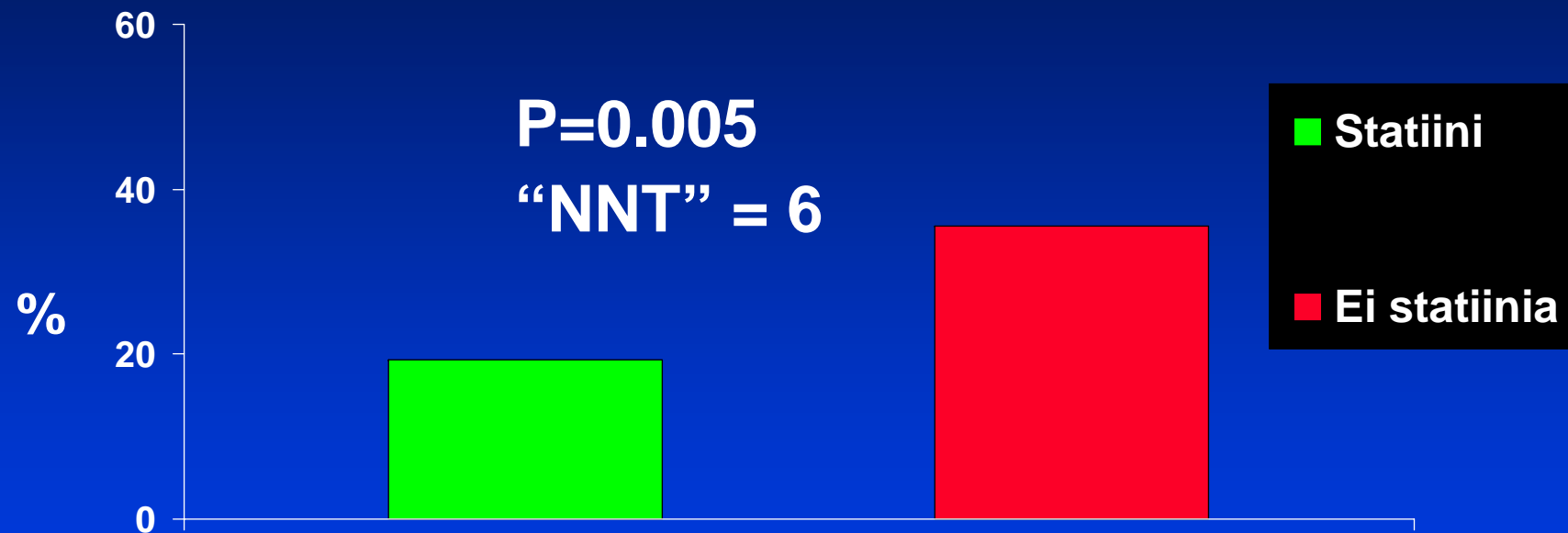
Kaikki vähenemät tilastollisesti merkitseviä

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



lääkkeitä kannattaa hoitaa

**Mutta kannattaako ALOITTAA vasta
yli 80-vuotiaana?**

Valtimosairauden kehitys vie 10 – 50 vuotta



Esivaihe ▶ Kolesterolin + vaurio ▶ Kolesterolin + oireinen sairaus



Valtimotautiriski



Hoidon aloitus



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

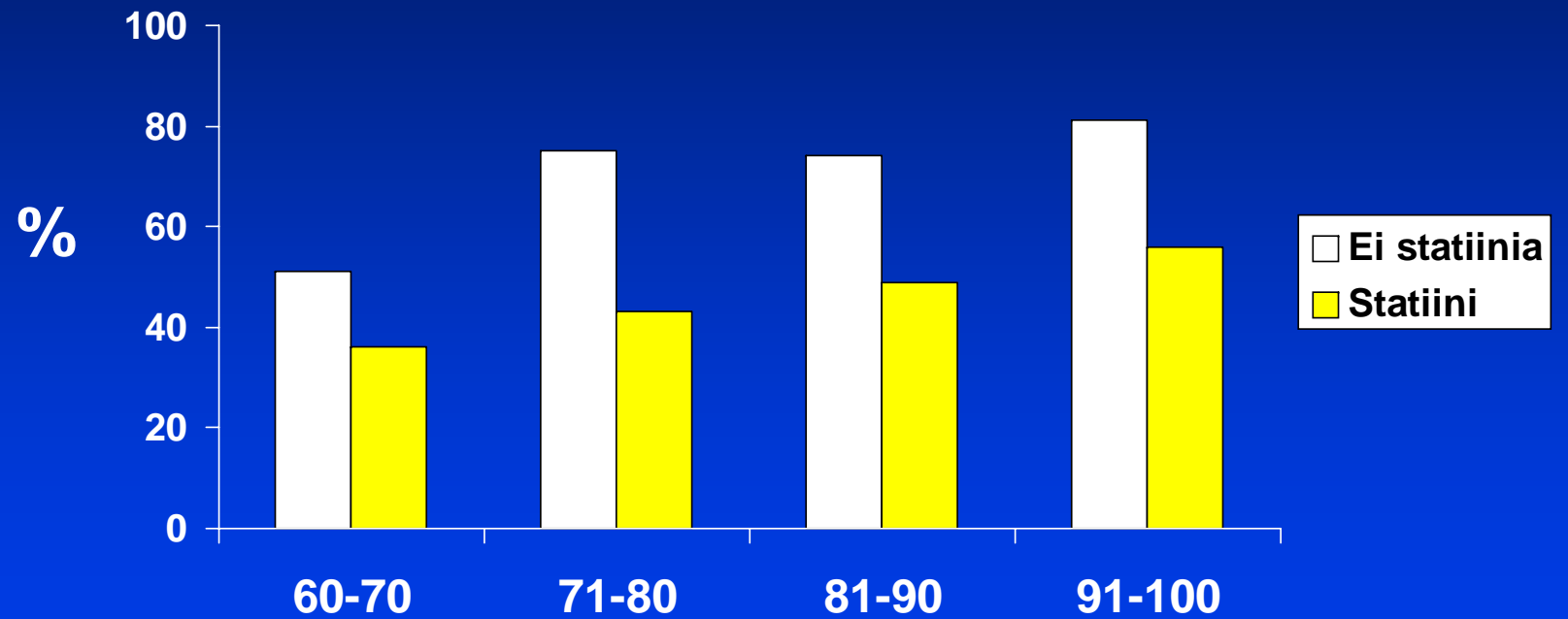
Strandberg 2008

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

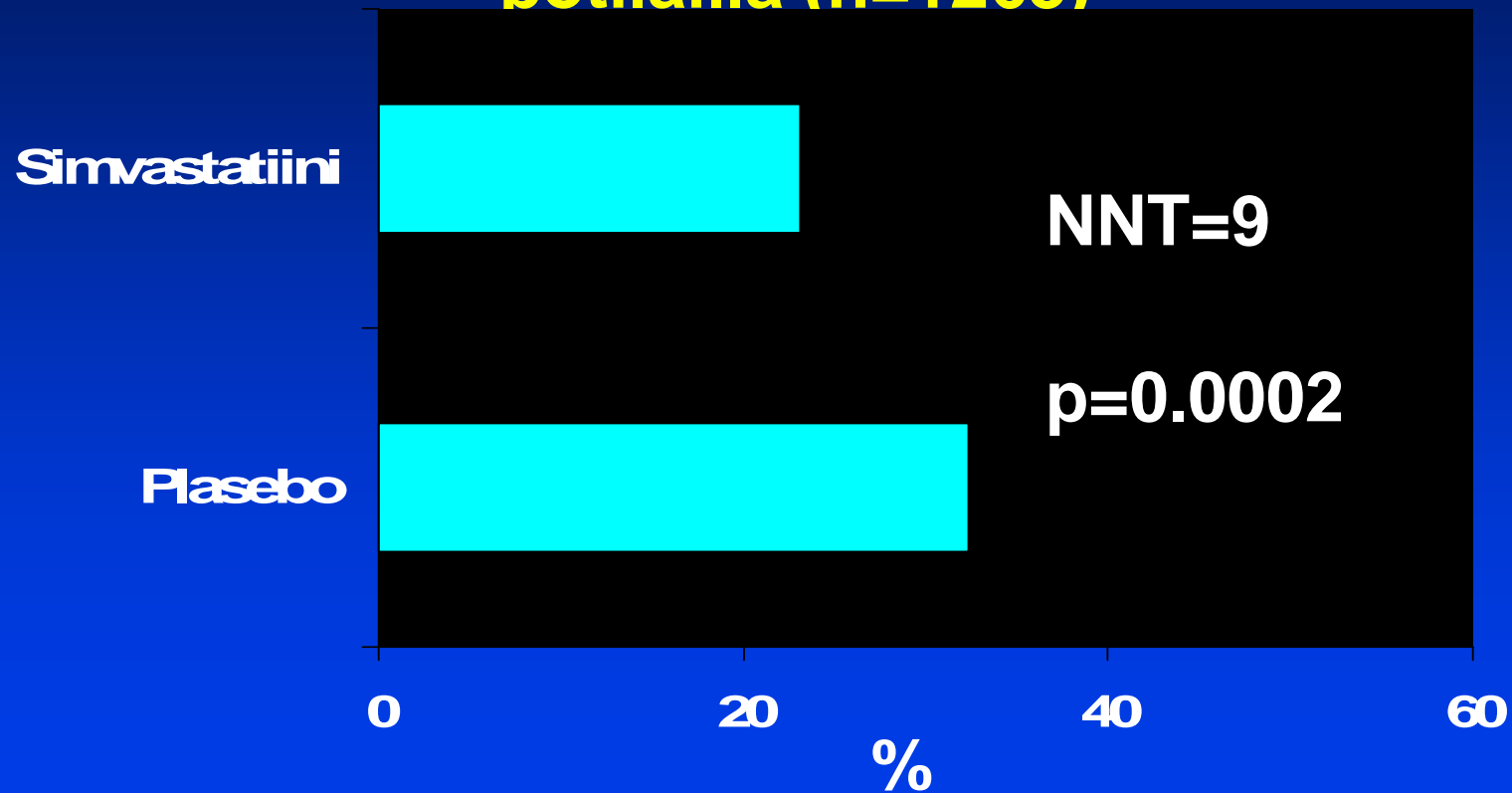
Uusia koronaaritapahtumia eri ikäryhmissä



Ikäryhmä

Aronow ym. 2002

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



Lancet 2002

PROSPER-tutkimus

(Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk)

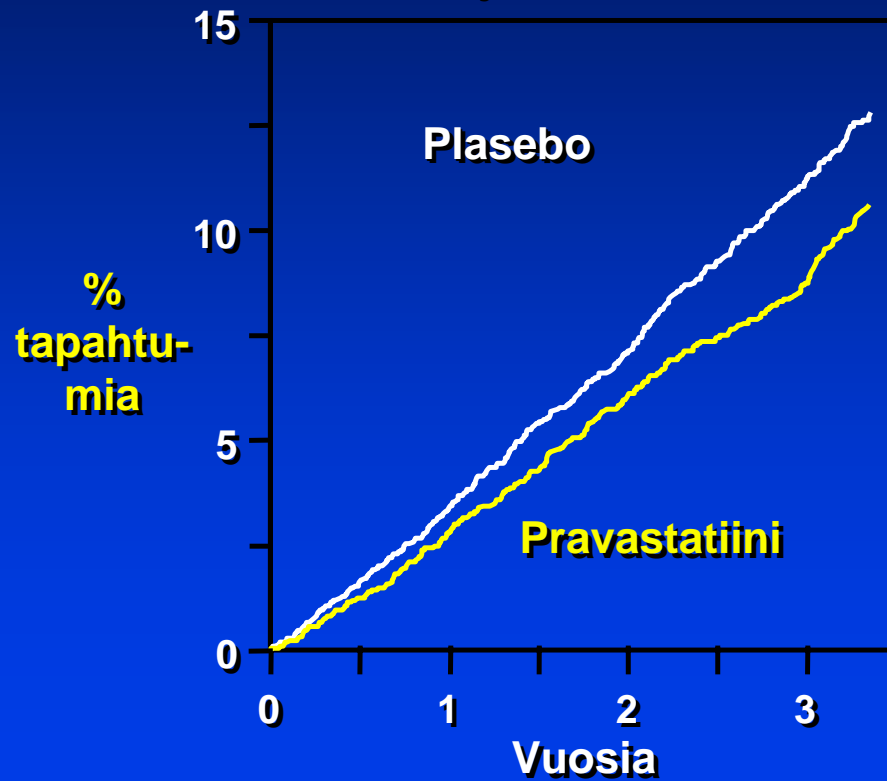
- 2804 miestä ja 3000 naista
- 70 - 82 vuotiaita
- primaari-sekundaaripreventio
- s-kolesteroli 4.0-9.0 mmol/l
- pravastatiini 40 mg tai plasebo
- keskimäärin 3.2 vuoden seuranta

Lancet 2002;360:1623-30

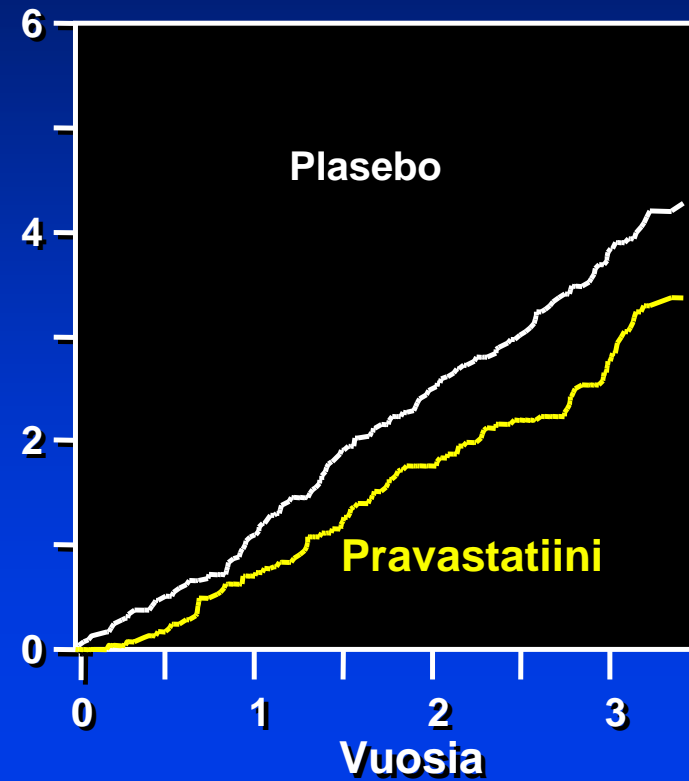
Sepelvaltimotautitapahtumat

kun hoito aloitettu 70-82-vuotiaana

Fataalit ja ei-fataalit



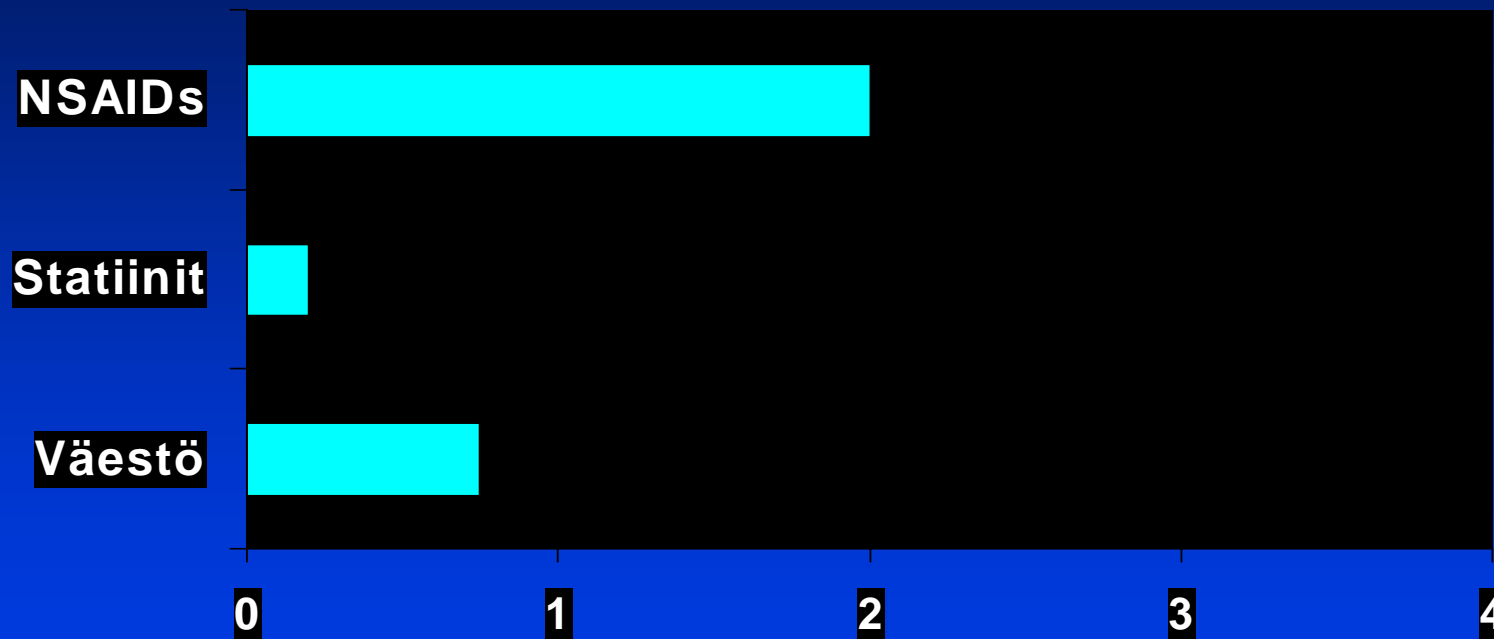
CHD kuolema



PROSPER Study Group. Lancet. 2002; 360:1623-30.

Statiinihoidon riskit

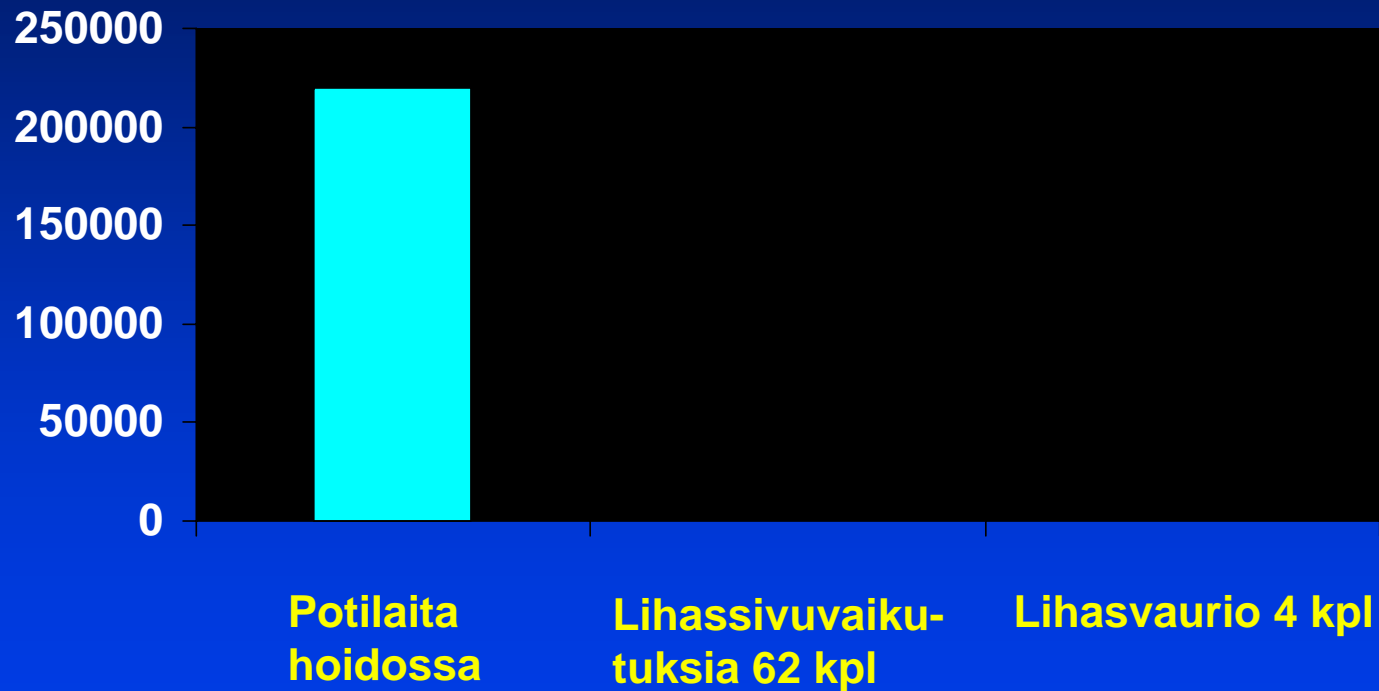
Akuutin maksainsuffisienssin riski



Per 10 000

FDA 1999

Kolesterolilääkkeiden sivuvaikutukset hyvin harvinaisia



Lääkelaitoksen lehti Tabu 4/2001

Statiinit 2009

- Luurankolihasvivaikutusten 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!

Johtopäätöksiä valtimotautien ehkäisyyn kannalta: yli 75-80 vuotiaat

- **Hoito jo menossa – ikä ei kriteeri**
- **Uusi aloitus – ainakin jos valtimotauti**
- **Sivuvaikutukset: ei näyttöä ikään
liittyvistä erityisongelmista**

Statiini vai joku muu?

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 pienenemisellä

→ todellisten pleiotrooppisten vaikutusten kliininen merkitys?

Statiinien uusia indikaatioita

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

Statiinit immunomodulaattoreina – vanhukset?

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

Statiinihoito ja dementia

ehkäisyä vai peräti hoitoa?

Perusteita

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

Rotterdam Study

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

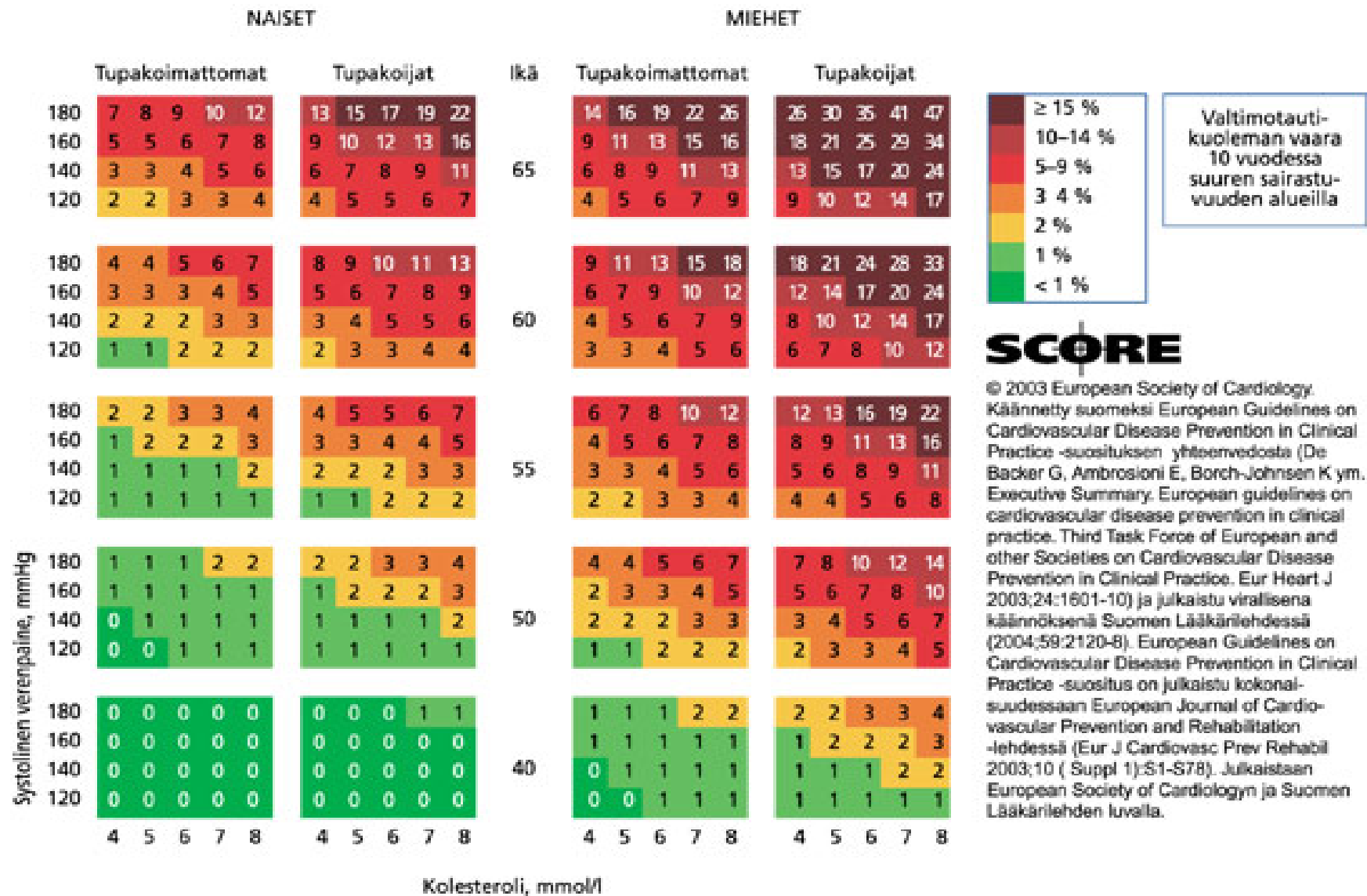
- 6992 osallistujan seuranta 9 vuoden ajan
- Keskimäärin 69 vuotiaita, 60 % naisia
- 582 sai Alzheimerin taudin
- Statiinin käyttäjillä 43 % pienempi adjustoitu riski
- Lipofiilisyyden kannalta ei eroa
- ApoE4 status ei vaikuttanut

LEADe-tutkimus-tuloksia raportoitu kongresseissa

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

**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...”**



SCORE

© 2003 European Society of Cardiology. Käännetty suomeksi European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice -suositukseen yhteisvedosta (De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K ym. Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10) ja julkaistu virallisena käännöksenä Suomen Lääkärilehdessä (2004;59:2120-8). European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice -suositus on julkaistu kokonaisuudessaan European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation -lehdessä (Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10 (Suppl 1):S1-S78). Julkaistaan European Society of Cardiology:n ja Suomen Lääkärilehden luvalla.

Riskitekijöitä joiden merkitys kääntyy yli 80-vuotiaiden aineistoissa

- **Verenpaine**
- **Painoindeksi**
- **Kolesteroli**

**HUOM: ei välttämättä tarkoita, ettei hoidosta
voisi olla hyötyä**

Riskimarkkeri

