

# Statine na een hersenbloeding: is dit veilig?

Jorie Versmissen, Maaïke Scheele, Diederik W.J. Dippel en Anton H. van den Meiracker

**Epidemiologisch onderzoek suggereert dat er een inverse relatie bestaat tussen de serumcholesterolwaarde en het ontstaan van hersenbloedingen.**

**In de SPARCL-studie (SPARCL staat voor 'Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels') bij ruim 4000 patiënten met een herseninfarct, -bloeding of TIA was het risico op een hersenbloeding groter bij de atorvastatine- dan bij de placebogroep.**

**In meta-analyses van grote statinetrials werd dit verhoogde risico echter niet gevonden, waarschijnlijk doordat het absolute risico op een hersenbloeding laag is.**

**Op basis van beschikbare studies kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van een statine het risico op een hersenbloeding verhoogt, maar dit is alleen klinisch relevant voor patiënten met een hersenbloeding in de voorgeschiedenis.**

**Bij patiënten met een hersenbloeding hoeft het gebruik van een statine niet acuut gestopt te worden.**

**Bij nacontrole moet worden afgewogen of het gebruik van een statine gecontinueerd of begonnen moet worden aan de hand van het risico voor de patiënt op ischemische hart- en vaatziekten en het geschatte risico op een recidiefbloeding, die afhankelijk is van het type bloeding.**

Een 58-jarige, rokende vrouw met een recente intracerebrale bloeding in de temporale kwab wordt door de neuroloog verwezen naar de internist voor behandeling van lang bestaande, moeilijk behandelbare hypertensie. De analyse van de oorzaak van de hersenbloeding liet geen afwijkingen zien van het brein of de hersenslagaders. Ook waren er geen aanwijzingen voor stollingsafwijkingen. De serumwaarde van totaal cholesterol was 6,4 mmol/l, van LDL-cholesterol 4,7 mmol/l en van HDL-cholesterol 0,8 mmol/l. Naast intensivering van de antihypertensieve behandeling schrijft de internist simvastatine 40 mg 's avonds voor. De neuroloog tekent bezwaar aan, waarbij hij verwijst naar de SPARCL-trial.

**D**e SPARCL-studie (SPARCL staat voor 'Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels') is een RCT, gepubliceerd in 2006, waarin het gebruik van atorvastatine 80 mg per dag werd vergeleken met placebo bij patiënten met een recente beroerte of TIA.<sup>1</sup> Het risico op een hersenbloeding was hoger in de atorvastatinegroep, vooral in de subgroep met een eerdere hersenbloeding.

In dit artikel gaan we nader in op de relatie tussen de

Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde: dr. J. Versmissen, aios interne geneeskunde; dr. A.H. van den Meiracker, internist.

Afd. Neurologie: M. Scheele, physician assistant neurologie; prof.dr. D.W.J. Dippel, neuroloog.

Contactpersoon: dr. J. Versmissen (j.versmissen@erasmusmc.nl).

cholesterolwaarde en het ontstaan van hersenbloedingen en op de veiligheid van statinegebruik bij patiënten met een intracerebrale bloeding. De vraag die we proberen te beantwoorden is: is het gebruik van een statine gecontra-indiceerd bij patiënten met een intracerebrale bloeding in de voorgeschiedenis, ook als er op grond van het overige cardiovasculaire risicoprofiel een indicatie voor lijkt te bestaan?

Om deze vraag goed te kunnen beantwoorden gaan we kort in op de etiologie van hersenbloedingen, op de relatie tussen de cholesterolwaarde en het vóórkomen van hersenbloedingen, en op de rol van statinegebruik als risicofactor voor hersenbloedingen. Vervolgens bespreken we de praktische vraag wanneer een statine moet worden gestopt als een patiënt met een hersenbloeding deze om andere redenen al gebruikt. Tot slot geven we op basis van de beschikbare literatuur aanbevelingen voor de praktijk. We benadrukken dat de SPARCL-studie de enige prospectieve RCT is waarin specifiek naar deze groep patiënten gekeken werd. Hierdoor is de bewijskracht van onze aanbevelingen zwak en moeten deze beschouwd worden als een mening van experts ('expert opinion').

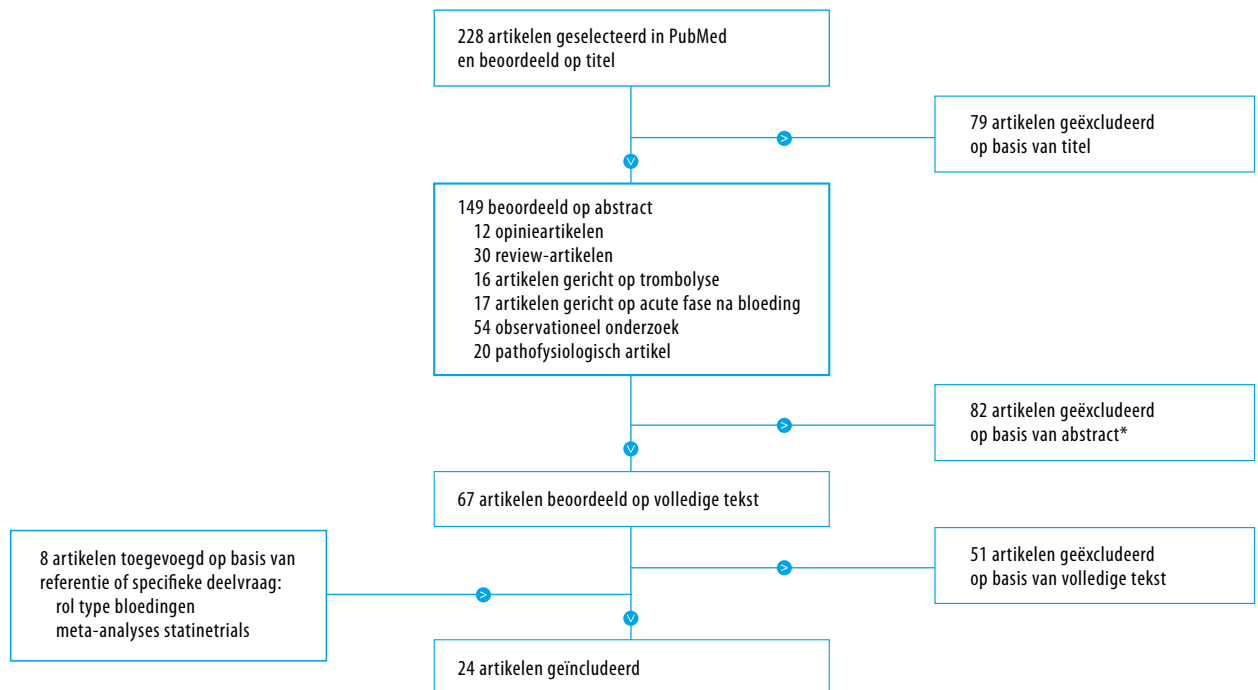
## ZOEKSTRATEGIE

We voerden een gestructureerde zoekopdracht uit in PubMed. De gebruikte zoektermen waren: (statin OF cholesterol) EN ("intracranial hemorrhage" OF "intracerebral hemorrhage" OF "ICH"). Een overzicht van de zoekresultaten staat in de figuur.

## ETIOLOGIE VAN SPONTANE INTRACEREBRALE BLOEDINGEN

Hypertensieve angiopathie en amyloïdangiopathie zijn de belangrijkste oorzaken van spontane hersenbloedingen. Hypertensieve angiopathie is vooral distaal gelokaliseerd in de kleine perforerende hersenarteriën (diameter: 100-600  $\mu\text{m}$ ) die haaks staan op de grotere intracranieële arteriën. Chronische hypertensie kan leiden tot myointimale hyperplasie en fibrinoïde necrose van deze arteriën, waardoor zij kunnen ruptureren. Hetzelfde proces kan ook leiden tot vaatocclusie en daardoor tot lacunaire infarcten. Voorkeurslokalisaties van bloedingen door fibrinoïde necrose zijn de basale ganglia, de pons en het cerebellum; we spreken dan van diepe bloedingen. Hypertensie is de belangrijkste risicofactor voor diepe bloedingen. Het recidiefpercentage van deze diepe bloedingen ligt bij adequate behandeling van de hypertensie rond de 2 per jaar.<sup>2</sup>

Cerebrale amyloïdangiopathie wordt gekenmerkt door



**FIGUUR** Stroomschema van zoekstrategie naar relevante artikelen over statinegebruik en hersenbloedingen in PubMed.

\* Opinieartikelen werden beoordeeld op basis van volledige tekst.

de neerslag van  $\beta$ -amyloïd in de vaatwand van de kleine tot middelgrote corticale bloedvaten van hersenen en hersenvliezen. Deze neerslag vermindert de stevigheid en elasticiteit van de bloedvaten, waardoor ze kunnen ruptureren. Voorkeurslokalisaties van bloedingen door amyloïdangiopathie zijn de temporale en occipitale hersenkwabben, de zogenaamde lobaire bloedingen. Het recidiefpercentage van deze bloedingen door amyloïdangiopathie is 4-5 per jaar.<sup>2</sup> Hoewel hypertensie een risicofactor is, spelen andere factoren, zoals *APOE*-genotype en veroudering, een belangrijke rol.<sup>3</sup> Zeker bij grote bloedingen is de etiologie niet altijd duidelijk.

### CHOLESTEROLWAARDE EN HERSENBLOEDINGEN

De mogelijk inverse relatie tussen de serumcholesterolwaarde en hersenbloedingen werd aanvankelijk vastgesteld in epidemiologische studies. De eerste berichten kwamen uit Japan, een land met een relatief hoge incidentie van hypertensie en hersenbloedingen.<sup>4</sup> Japanners met een lage cholesterolwaarde hadden een lager risico op een herseninfarct maar een hoger risico op een hersenbloeding.

De inverse relatie tussen de cholesterolwaarde en sterfte door hersenbloedingen werd deels bevestigd in de 'Multiple risk factor intervention trial' (MRFIT).<sup>5</sup> Deze groot-schalige cohortstudie (n = 350.977) uit de Verenigde Staten liet na een follow-upduur van 6 jaar zien dat het sterfterisico door hersenbloedingen 3 keer hoger was bij mannen met een totaal-cholesterolwaarde < 4,14 mmol/l dan bij mannen met hogere cholesterolwaarden. Overigens was deze relatie alleen aantoonbaar bij mannen die ook hypertensie hadden.

Bij de personen die geen statine gebruikten in de Rotterdam-studie (n = 5042) was geen relatie aantoonbaar tussen het ontstaan van hersenbloedingen en de waarden van totaal cholesterol of LDL-cholesterol.<sup>6</sup>

In de INTERSTROKE-studie, een patiënt-controleonderzoek met 663 patiënten met een intracerebrale bloeding, was een lagere totaal-cholesterolwaarde gerelateerd aan een hoger risico op een recidief.<sup>7</sup> In een dosis-respons-meta-analyse bleken zowel een hogere totaal- als een hogere LDL-cholesterolwaarde gepaard te gaan met een lager risico op bloedingen.<sup>8</sup> Per mmol verschil (hogere versus lagere cholesterolwaarde) was het relatief risico 0,85 (95%-BI: 0,80-0,91) voor de totaal-cholesterolwaarde en 0,62 (95%-BI: 0,41-0,92) voor de LDL-cholesterolwaarde.

Op grond van de besproken cohort- en patiënt-controlestudies kunnen we concluderen dat er een inverse relatie bestaat tussen de totaal-cholesterolwaarde en hersenbloedingen. In veruit de grootste studie (MRFIT) was deze inverse relatie echter alleen aanwezig bij de mannen met hypertensie.<sup>5</sup>

Pathofysiologisch is er geen goede verklaring voor deze inverse relatie. Er wordt wel gesuggereerd dat hypocholesterolemie de integriteit van de bloedvaten verstoort, maar of dit de relatie met hersenbloedingen verklaart is nooit bewezen, ook niet in dierexperimentele studies. In plaats van een causale factor kan een lagere cholesterolwaarde ook een indicator zijn van een andere leefstijl, zoals een dieet of alcoholgebruik, die predisponeert voor hersenbloedingen. In de genoemde studies bleef de relatie tussen de cholesterolwaarde en bloedingen echter bestaan wanneer werd gecorrigeerd voor alcoholgebruik.

### RISICO VAN CHOLESTEROLVERLAGENDE THERAPIE MET STATINES

Als een lage cholesterolwaarde het risico op hersenbloedingen vergroot, kan cholesterolverlagende therapie met statines theoretisch dit risico verder vergroten. In de genoemde SPARCL-trial werden ruim 4000 patiënten met een herseninfarct, hersenbloeding (met een verhoogd risico op een hersen- of hartinfarct) of TIA in de voorafgaande 6 maanden en een serumcholesterolwaarde van 2,6-4,9 mmol/l gerandomiseerd tussen behandeling met atorvastatine of placebo.<sup>1</sup> Tijdens een follow-upduur van bijna 5 jaar kregen 265 patiënten in de atorvastatine-arm en 311 patiënten in de placebo-arm een fataal of niet-fataal CVA (hazardratio (HR): 0,84, 95%-BI: 0,71-0,99; p = 0,03). Ook het risico op cardiovasculaire complicaties daalde in de atorvastatinearm (HR: 0,80, 95%-BI: 0,69-0,92; p = 0,002), maar er waren meer hersenbloedingen in de atorvastatine- dan in de placeboarm (55 vs. 33; HR: 1,66; 95%-BI: 1,08-2,55). In de kleine subgroep van 93 patiënten met een hersenbloeding bij inclusie was het risico op een nieuwe bloeding sterk verhoogd bij de atorvastatinegroep (HR: 3,2; 95%-BI: 1,0-10,4).<sup>9</sup> De etiologie van de hersenbloedingen werd niet nader gespecificeerd in de SPARCL-trial.

In de 'Heart protection study' (HPS) werden patiënten met een CVA, andere hart- en vaatziekten of diabetes mellitus in de voorgeschiedenis gerandomiseerd tussen behandeling met simvastatine 40 mg dagelijks of placebo.<sup>10,11</sup> Het aantal hersenbloedingen bij patiënten zonder CVA in de voorgeschiedenis (n = 17.256) was lager in de statine- dan in de placebogroep (30 vs. 42). Maar bij de 3280 patiënten die wel een CVA in de voorgeschiedenis hadden, was het aantal hersenbloedingen groter in de statinegroep (21 vs. 11). Dit waren echter kleine aantallen hersenbloedingen, waarvan circa 20% subarachnoidale bloedingen betrof. Ook was het verschil tussen de statine- en placebogroep niet significant verschillend voor zowel de patiënten met als zonder eerdere CVA.

Meta-analyse van de SPARCL-, de HPS-trial en 2 kleinere studies liet een statinegerelateerd relatief risico op hersenbloedingen bij patiënten na een eerdere CVA zien van 1,73 (95%-BI: 1,19-2,30).<sup>12</sup> Het risico op een hersenin-

**TABEL** Aanbevelingen voor statinegebruik bij patiënten met een intracerebrale bloeding<sup>23</sup>

| type bloeding | risico ischemische HVZ | gebruikt al statine? | advies korte termijn | advies bij nacontrole |
|---------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| lobair        | niet hoog              | ja                   | continueren          | staken                |
|               |                        | nee                  | niet beginnen        | niet beginnen         |
|               | hoog*                  | ja                   | continueren          | staken                |
|               |                        | nee                  | niet beginnen        | niet beginnen         |
| diep          | niet hoog              | ja                   | continueren          | staken                |
|               |                        | nee                  | niet beginnen        | niet beginnen         |
|               | hoog*                  | ja                   | continueren          | continueren           |
|               |                        | nee                  | niet beginnen        | beginnen              |

\* 10-jaarsrisico van hart- en vaatziekten (HVZ) > 40%, inclusief eerdere ischemische cardiovasculaire complicatie (secundaire cardiovasculaire preventie).

farct daarentegen was verlaagd (relatief risico: 0,80; 95%-BI: 0,72-0,92).

In recente meta-analyses met indrukwekkende patiëntenaantallen werd echter geen aan statinegebruik gerelateerde toename van het aantal hersenbloedingen vastgesteld, ook niet wanneer de analyse beperkt werd tot de patiëntengroepen met een CVA in de voorgeschiedenis.<sup>13-15</sup> De eerste grote meta-analyse van 170.000 deelnemers aan gerandomiseerde trials liet meer hersenbloedingen zien bij patiënten die behandeld waren met een statine dan bij de placebogroep (257 vs. 220), maar dit verschil was niet significant.<sup>13</sup> De latere 2 meta-analyses kwamen op HR's van respectievelijk 1,10 (95%-BI: 0,86-1,41) en 1,08 (95%-BI: 0,88-1,32).<sup>14,15</sup> Deze studies betroffen echter niet de groep waarom het gaat in onze vraagstelling: patiënten met een hersenbloeding in de voorgeschiedenis.

#### PRE-EXISTENT STATINEGEBRUIK EN NEUROLOGISCHE UITKOMST

Verscheidene studies hebben retrospectief onderzocht of pre-existent statinegebruik de neurologische uitkomst van een hersenbloeding ten voor- of ten nadele beïnvloedt.<sup>17-21</sup> Pre-existent statinegebruik was niet gerelateerd aan de uitkomst na 3 of 12 maanden, en enkele studies vonden zelfs een voordelig effect.<sup>17,18</sup> Uit een grote, recente, retrospectieve studie bleek dat juist het staken van een statine gerelateerd was aan een hogere mortaliteit na 30 dagen.<sup>18</sup> Het is mogelijk dat hier bias is opgetreden, omdat statines eerder gestopt zullen worden bij patiënten met een slechte prognose. Door correctie voor de ernst van de bloeding en voor het al dan niet afspreken van een niet-reanimerenbeleid werd getracht dit zo goed mogelijk te ondervangen.

Ook in de recentste meta-analyse van 1652 patiënten met en 5309 patiënten zonder statinegebruik was pre-existent statinegebruik niet gerelateerd aan ziekenhuissterfte of

de neurologische uitkomst 1 en 3 maanden na de bloeding.<sup>23</sup> Concluderend zijn er geen aanwijzingen dat pre-existent statinegebruik de uitkomst van een hersenbloeding nadelig beïnvloedt.

#### CONSEQUENTIES VOOR DE PRAKTIJK

Op grond van de beschikbare specifieke gegevens is het waarschijnlijk dat statines het risico op een hersenbloeding of een recidief daarvan vergroten. Maar dit is alleen klinisch relevant voor patiënten met een hoog absoluut risico op een hersenbloeding: de patiënten die al eens een hersenbloeding hebben gehad. We geven hier aanbevelingen voor het gebruik van statines voor de acute fase en voor de lange termijn.

In de acute fase van een hersenbloeding heeft statinegebruik geen nadelig effect op de neurologische uitkomst en mortaliteit. Ons advies is daarom de statine in de acute fase niet te stoppen.<sup>18,22</sup>

Na ontslag is het verhoogde risico op een recidiefbloeding echter bepalend. Afhankelijk van de etiologie van de bloeding en het geschatte risico op hart- en vaatziekten zal een afweging gemaakt moeten worden of het gebruik van een statine gestopt, gecontinueerd of begonnen moet worden (tabel).

In een beslissingsanalyse die uitgaat van verschillende scenario's (primaire of secundaire preventie, lobaire of diepe bloeding) is geschat in hoeverre statinegebruik na een hersenbloeding de 'quality-adjusted life years' (QALY's) beïnvloedt.<sup>23</sup> Hierbij is uitgegaan van een risicoreductie van ischemische cardiovasculaire complicaties van 21-41% door statinegebruik.

Uit deze simulaties bleek dat bij patiënten met een lobaire hersenbloeding statinebehandeling vrijwel altijd nadelig uitviel. Voor deze patiëntengroep gold dat geen statine te verkiezen was boven een statine, ook al hadden patiënten

een 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten tot maximaal 80%. Hierbij moet wel worden aangetekend dat in dit beslismodel het jaarlijkse risico op een recidief van een lobaire bloeding van 14% wel ruim werd ingeschat. Het risico op een recidiefbloeding is echter ook moeilijk te schatten; door de lage incidentie van hersenbloedingen zijn er geen risicoscores beschikbaar zoals de 'Systematic coronary risk evaluation'(SCORE)- of Framingham-risicoscore voor hart- en vaatziekten.

Bij patiënten met een diepe bloeding, die een kleiner recidiefrisico hebben als ze adequaat behandeld worden voor hypertensie, lag het omslagpunt bij een 10-jaarsrisico van 40%; dit is niet uitzonderlijk bij secundaire preventie. In de grote secundaire-preventiestudie 4S bijvoorbeeld werden patiënten met een coronaire hartziekte (angina pectoris of myocardinfarct) gerandomiseerd tussen simvastatine of placebo. Tijdens de follow-upduur van 6 jaar kreeg 28% van de patiënten in de placebogroep opnieuw een coronaire hartziekte en overleed 12,4%.<sup>24</sup>

Onze aanbevelingen, zoals deze zijn samengevat in de tabel, gaan alleen over het al dan niet beginnen met of continueren van het gebruik van een statine bij patiënten met een hersenbloeding in de voorgeschiedenis. Uitspraken over de soort statine, de dosering en de LDL-cholesterolstreefwaarde zijn op grond van de beschikbare literatuur niet mogelijk. Bij een extreem verhoogde LDL-cholesterolwaarde, bijvoorbeeld bij patiënten met familiale hypercholesterolemie, kan van de genoemde aanbevelingen worden afgeweken.

**Vervolg casus** De patiënte met een lobaire bloeding die we in de inleiding bespraken, heeft op grond van haar bloeddruk, totaal cholesterol/HDL-cholesterol-ratio en rookgedrag een geschat 10-jaarsrisico op cardiovasculaire ziekte of sterfte van circa 20% volgens de SCORE-risicotabel. Gezien de recente hersenbloeding weegt de potentiële winst van het gebruik van een statine niet op tegen het nog grotere risico op een recidiefbloeding en moet aan haar geen statine worden voorgeschreven. Omdat het risico op ischemische hart- en vaatziekten toeneemt met de leeftijd moet de afweging over het al dan niet voorschrijven van een statine na een aantal jaren opnieuw worden gemaakt, zeker als patiënte een hersen- of hartinfarct heeft doorgemaakt.<sup>3</sup>

## CONCLUSIE

Het gebruik van statines vermindert het risico op TIA's en herseninfarcten, maar verhoogt mogelijk het risico op hersenbloedingen. Dit is vooral klinisch relevant voor patiënten met een hoog absoluut risico op een hersenbloeding: de patiënten die al eens een hersenbloeding

- **Uit 2 placebogecontroleerde RCT's blijkt dat statinebehandeling bij patiënten met een CVA het risico op een herseninfarct of TIA reduceert, maar op een hersenbloeding vergroot.**
- **Adviezen over het beginnen met of continueren van het gebruik van een statine bij patiënten met een hersenbloeding in de voorgeschiedenis zijn gebaseerd op de mening van experts.**
- **In de acute fase van een hersenbloeding kan het gebruik van een statine gecontinueerd worden.**
- **Het beginnen met of continueren van een statine bij patiënten na een hersenbloeding wordt bepaald op basis van de afweging van het risico op een recidiefbloeding en het risico op ischemische hart- en vaatziekten.**
- **Na een lobaire bloeding is behandeling met een statine geïndiceerd bij patiënten met een 10-jaarsrisico op cardiovasculaire ziekte > 80%; bij patiënten met een diepe bloeding geldt dit voor een 10-jaarsrisico > 40%.**
- **Aangezien het cardiovasculaire risico toeneemt met de leeftijd, moet bij patiënten na een hersenbloeding het beginnen met een statine opnieuw worden overwogen na een aantal jaren of na het doormaken van een ischemische cardiovasculaire complicatie.**

hebben gehad. Statines moeten daarom niet standaard worden voorgeschreven aan patiënten met een eerdere spontane hersenbloeding, maar tijdens de nacontrole moet een afweging gemaakt worden op basis van het geschatte risico op een recidiefbloeding en het geschatte risico op ischemische hart- en vaatziekten. Voor patiënten met een lobaire bloeding zal dit er vrijwel altijd op neerkomen dat er niet met een statine begonnen moet worden, noch dat het gebruik hiervan gecontinueerd dient te worden. Bij patiënten met een diepe bloeding, een relatief laag recidiefbloedingsrisico en een 10-jaarsrisico op hart- en vaatziekten > 40% – wat niet uitzonderlijk is bij secundaire cardiovasculaire preventie – daarentegen is het beginnen met of continueren van een statine geïndiceerd.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 mei 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8563

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8563**

## LITERATUUR

- 1 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
- 2 Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2001;56:773-7.
- 3 Yamada M. Brain hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:955-62.
- 4 Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med*. 1980;9:722-40.
- 5 Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-10.
- 6 Wieberdink RG, Poels MM, Vernooij MW, et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2982-9.
- 7 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
- 8 Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-9.
- 9 Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405-9.
- 10 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
- 11 Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2364-70.
- 12 Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39:497-502.
- 13 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- 14 Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233-42.
- 15 McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.
- 16 Engelter ST, Soenne L, Ringleb P, et al. IV thrombolysis and statins. *Neurology*. 2011;77:888-95.
- 17 Scheitz JF, Seiffge DJ, Tütüncü S, et al. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:509-14.
- 18 Flint AC, Conell C, Rao VA, et al. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. *JAMA Neurol*. 2014;71:1364-71.
- 19 FitzMaurice E, Wendell L, Snider R, et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence. *Stroke*. 2008;39:2151-4.
- 20 Eichel R, Khoury ST, Ben-Hur T, Keidar M, Paniri R, Leker RR. Prior use of statins and outcome in patients with intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2010;17:78-83.
- 21 Mustanoja S, Strbian D, Putaala J, et al. Association of prestroke statin use and lipid levels with outcome of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44:2330-2.
- 22 Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between statin use and intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2014;21:192-8.
- 23 Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011;68:573-9.
- 24 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.