

Nya studier av östrogenernas kardiella skyddseffekt hos kvinnor

Hormonsubstitution som sekundärprofylax rekommenderas ej

Läkartidningen har tidigare diskuterats huruvida östrogenbehandling till postmenopausala kvinnor kan skydda mot insjuknande i hjärtinfarkt och andra hjärt-kärlsjukdomar [1]. Epidemiologiska observationsstudier, framför allt på friska amerikanska kvinnor som använder konjugerat östrogen, har visat en halvering av morbiditet och mortalitet i koronarsjukdom. Den största av dessa är Nurses Health Study [2]. En prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie visade god effekt på intermediärvariabler såsom lipider och koagulationsfaktorer hos friska kvinnor [3].

Framför allt från kardiologhåll har betonats vikten av prospektiva randomiserade studier inom området innan östrogen sätts in för att förebygga hjärt-kärlsjukdom [4, 5].

Det finns adekvata biologiska förklaringar till varför östrogen kan tänkas ha kardiella långtidsskyddseffekter, t ex förbättrad lipidmetabolism [6] och förbättrad arteriell kärlendotelfunktion via en ökad flödesmedierad vasodilatation [7]. Det har också rapporterats ökad livskvalitet hos koronarsjuka kvinnor som fått östrogenbehandling [8]. Man har noterat att östrogen ger skydd såväl mot osteoporotiska frakturer som en eventuell skyddseffekt mot utveckling av Alzheimers sjukdom. Det har förstås effekt mot klimakteriebesvär.

Internationella studier

Internationellt pågår nu flera stora primär- och sekundärpreventiva östro-

Författare

KARIN SCHENCK-GUSTAFSSON
docent, överläkare kardiologklinik, Karolinska sjukhuset, Stockholm

NINA REHNQVIST
överdirektör, Socialstyrelsen, Stockholm.

genstudier. De två primärpreventiva är en amerikansk (Women's Health Initiative) och en engelsk (Wisdom), där ett stort antal friska kvinnor skall få antingen konjugerat östrogen eller placebo.

Nyligen har det första resultatet kommit från en stor prospektiv randomiserad, placebokontrollerad sekundärpreventiv studie från USA, den så kallade HERS-studien (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [9]. Detta är den första prospektiva sekundärpreventiva studien som publicerats inom området. 2 763 hjärtsjuka kvinnor i övre medelåldern (medel 67 år) randomiserades antingen till konjugerat östrogen eller till medroxiprogesteronacetat. Kvinnorna var gravt koronarsjuka med antingen genomgången hjärtinfarkt eller koronarangiografiskt dokumenterad angina pectoris.

Man följde patienterna i drygt fyra år. Primära effektvariabler var insjuknande eller död i koronarsjukdom. Ingen signifikant effekt kunde påvisas. 45 procent av de hjärtsjuka kvinnorna behandlades med statiner.

I den redaktionella kommentaren i JAMA [10] konstaterar man att detta är en påminnelse om epidemiologiska observationsstudiers begränsning, och man påpekar det farliga i att extrapolera från sådana studier.

I HERS-studien såg man också en ökad frekvens av tromboemboliska komplikationer, av samma storleksordning som man tidigare rapporterat bl a i Lancet 1996 [11, 12]. Man noterade också en ökning av gallvägssjukdom.

Vår kommentar är att de epidemiologiska studierna huvudsakligen har involverat friska kvinnor och enbart ekvint konjugerat östrogen. I HERS-studien har äldre koronarsjuka kvinnor studerats. Tillägg av gestagen, i detta fall i form av medroxiprogesteronacetat, kan teoretiskt sett tänkas försvaga östrogenets positiva effekter. Negativa hjärteffekter av detta gestagen har nyli-

gen visats i korttidsstudier [Peter Collins, pers medd, 1998]. I Europa används huvudsakligen 17-betaöstradiol i form av tabletter eller plåster. Det är inte helt självklart att det ekvina konjugerade östrogenet har likartade effekter som 17-betaöstradiol.

En annan sak som bör vägas in är att östrogendosen i HERS – 0,625 mg – är mycket hög för 67-åriga kvinnor med hjärtproblem. Detta kan ha påverkat resultatet negativt.

Nya produkter

För närvarande utvecklar man nya produkter, så kallade selektiva östrogenmodulatorer (SERM). Dessa är ett slags »designeröstrogen» (östrogenliknande) utan hormonella effekter, dvs utan effekt på bröst och livmoder. Teoretiskt kan man tänka sig att SERM-preparatens hjärt-kärl effekter medieras via den nya östrogenbetareceptorn, vilken är en svensk upptäckt [13].

I dagarna startas en stor studie, RUTH-studien, där raloxifen (ett SERM-preparat) skall prövas mot placebo på 10 000 kvinnor i 26 olika län-

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidsskrifter och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

der avseende dess kardiella skyddseffekter.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har alltså inte konjugerat östrogen i kombination med medroxiprogesteron visat någon kardiell skyddseffekt om man ger det till äldre kvinnor med etablerad koronarsjukdom. Huruvida gestagen försämrar östrogens potentiella kardiella skyddseffekter är ännu outrett. Det är ännu oklart dels vilken effekt andra typer av gestagener och östrogener har, dels vilken den rätta dosen är.

I nuläget rekommenderas inte nyinsättning av hormonsubstitution till kvinnor med koronarsjukdom på kardiell indikation. Dock finns inget belägg för att man skall sätta ut pågående medicinering på indikation osteoporos eller klimakteriebesvär. Inte heller bör kvinnor med koronarkärlssjukdom förmenas behandling för klimakteriebesvär med östrogen.

Risken för tromboemboliska komplikationer skall beaktas och värderas, dvs med noggrann anamnes för tromboemboliska riskfaktorer såsom aktiverat protein C(APC)-resistens. Risken för tromboemboli är i sig 1/10 000 behandlade postmenopausala kvinnor.

Vi väntar med spänning på flera kardiella hormonstudier där 17-betaöstradiol och annat gestagen använts i stället.

Referenser

1. Schenck-Gustafsson K, Al-Khalili F, Pripp U, Eriksson M, Hall G, Landgren BM. Östrogen förebygger hjärtinfarkt hos kvinnor? *Läkartidningen* 1995; 92: 2985-8.
2. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. *Prev Med* 1991; 20: 47-59.
3. The Working Group for the PEPI-trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease. Risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-203.
4. SBU rapport nr 131. Behandling med östrogenbehandling 1996. Stockholm: SBU, 1996.

I nuläget rekommenderas inte nyinsättning av hormonsubstitution till kvinnor med koronarsjukdom på kardiell indikation. Dock finns inget belägg för att man skall sätta ut pågående medicinering på indikation osteoporos eller klimakteriebesvär. Inte heller bör kvinnor med koronarkärlssjukdom förmenas behandling för klimakteriebesvär med östrogen.

5. Spri Consensus rapport. Östrogenbehandling efter menopaus. Stockholm: Spri, 1996.
6. Pripp U, Hall G, Csemiczky G, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K. Long-term effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure and lipids in women with coronary artery disease. *J Hypertens*. Under publ.
7. Al-Khalili F, Eriksson M, Landgren B-M, Schenck-Gustafsson K. Effects of conjugated estrogen on peripheral flow mediated vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1998; 82: 215-33.
8. Hall G, Pripp U, Schenck-Gustafsson K, Landgren BM. Compliance with HRT in postmenopausal women with coronary artery disease. *Maturitas* 1998; 28: 235-42.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomised trial of estrogen + progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
10. Pepitti I. Experimentation trumps observation. *JAMA* 1998; 280: 650-2.
11. Daly E, Vessely MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
12. Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 1668.
13. Ehnmark E, Gustafsson JÅ. Nyupptäckt östrogenreceptor. Öppnar nya behandlingsmöjligheter vid postklimakteriella symtom, osteoporos, ateroskleros, bröst- och prostatacancer. *Läkartidningen* 1998; 95: 1945-9.