Svåra ställningstaganden vid östrogenbehandling hos koronarsjuka kvinnor

Resultaten av HERS-studien [1] visade att kontinuerlig terapi kombinerad med konjugerat östrogen–gestagen inte kunnat påvisa några positiva sekundärpreventiva effekter hos koronarsjuka postmenopausala kvinnor (se medicinsk kommentar i Läkartidningen 1–2/99. Detta resultat står i kontrast till de flertaliga epidemiologiska studier som visat att postmenopausal östrogensubstitutionsterapi ger 30–50 procent riskreduktion i kardiovaskulär mortalitet och morbiditet [2] och till de studier som visat att östrogen inducerar en direkt signifikant förbättring av endotelfunktionen [3].

En negativ gestageneffekt misstänktes vara en möjlig förklaring till det negativa studieresultet, men en subanalys av den amerikanska epidemiologiska observationsstudien Nurses Health Study visade att postmenopausal östrogensubstitutionsterapi med gestageniltillägg gav samma grad av kardiovaskulär riskreduktion som vid enbart östrogenterapi [4].

Dessutom har det nyligen påvisats att gestagentillägg inte alls påverkar de positiva effekterna av östrogen på endotelfunktionen [5]. Observationsstudier som visade signifikant kardiovaskulär riskreduktion handlade mest om friska postmenopausala kvinnor med långtids östrogenbehandling. Angiografiska observationsstudier har gjorts som rapporterar om mindre grad av koronarförändringar hos de östrogenbehandlade postmenopausala kvinnorna, men uppgifter om övrig medicinering saknades och selektionsbias kunde inte uteslutas här heller, såsom i de övriga obervationsstudierna.

HERS-studiens population bestod av sjuka hjärtpatienter där de flesta stått på modern effektiv kardiovaskulär medicinsk terapi (nästan hälften av patienterna hade statiner).

Det är möjligt att östrogenbehandlingen hade svårt att påvisa en ytterligare positiv kardiell effekt utöver den som en väl effektiv och väldokumenterad modern kardiovaskulär terapi kan åstadkomma, åtminstone under studiens observationstid (4,1 år).

En signifikant ökad risk för tromboemboliska komplikationer observerades i HERS-studien som väl stämde med tidigare publicerade observationsstudier (Lancet, nr 9033, 1996) och som visade att risken, som var mest uttalad under det första behandlingsåret, möjligen var dosberoende.

Vad man kan dra för slutsatser från HERS-studien är att än så länge finns det inte någon plats för östrogen som sekundärprofylaxterapi hos koronarsjuka postmenopausala kvinnor. Studien talar inte heller för att utsätta en tidigare påbörjad östrogensubstitutionsterapi när koronarsjukdom senare upptäcks hos en kvinna som behöver sådan terapi mot exempelvis klimakteriebesvär eller osteoporos. Ett kvarstående problem är när en tidigare obehandlad kvinna behöver denna terapi efter en nyupptäckt kardiell händelse. En individuell bedömning bör man erbjuda dessa kvinnor som hamnat i den sistnämnda situationen och ska helst ske i samarbete melland den kardiologiska och gynekologiska expertisen där trombosrisken bör övervägas noga i detta fall.

En ny generation av östrogenpreparat som saknar trombosrisken och som är på väg att registreras i Sverige kan vara en lösning till detta problem.

Faris Al-Khalili
kardiologiska kliniken,
Karolinska sjukhuset,
Stockholm

Referenser

1. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al. Randomized trial of estrogen for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998; 280: 605-13.
2. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-37.
3. Al-Khalili F, Eriksson M, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K. Effect of conjugated estrogen on peripheral flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. Am J Cardiol 1998; 15; 82: 215-8.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson J et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med, 1996; 335: 453-61.
5. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Circulation. 1998; 98: 1158-63.

att ha rökt sedan tonåren, medan pappan med samma brist som aldrig rökt är helt frisk. Båda hade samma typ av antitrypsinbrist. Individer med antitrypsinbrist skall inte börja röka och de måste veta detta!

Tomas Sveger
docent, barnkliniken
Universitetssjukhuset, MAS,
Malmö

Referens

Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. Acta Paediatr 1996; 85: 1207-12.

Oroande förslag om ändringar i Helsingforsdeklarationen

Enligt uppgifter som nått mig ur australisk press (The Australian den 21 april 1999) pågår arbete inom World Medical Association (WMA) med att revidera Helsingforsdeklarationen. Mötet i början av april med styrelsen i Santiago i Chile skulle ha utmynnat i två förslag till allvarliga försämringar av deklarationen. Enligt tidningsuppgiften är det meningen att de ska föreläggas WMAs generalförsamling i oktober i Israel. Om dessa ändringar går igenom innebär det en radikal försämring av den etiska standarden inom forskning på människor.

Den första ändringen skulle vara ett svar på kritik som läkare i utvecklade länder fått då de velat utföra oetiska försök på patienter. De har då utfört samma försök i u-länder i stället. Nu vill ▶

ANNONS

man ha en anpassning av Helsingforsdeklarationen, som gör sådana försök acceptabla.

Det har enligt samma tidningsuppgift handlat om en i USA verksam forskare, Harry Heimlich, som velat injicera levande malariaparasiter på patienter med HIV. Då han inte fick tillstånd till detta i USA genomförde han försöken i Kina i stället. Den förändring av Helsingforsdeklarationen, som skulle göra sådana forskning möjlig, är att kravet på informerat samtycke från försökspersonerna skulle upphävas, om riskerna vid försöken var sådana att den som utförde dem ansåg att »the research involves only slight risk, (or) when the procedures to be used are customarily used in the practise of medicine without documentation of consent».

Den andra ändringen är ännu mera uppseendeväckande och hänför sig till kravet i Helsingforsdeklarationen att patienten i alla kliniska försök »should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method». Denna paragraf är förvisso i behov av förändring, så att en beprövad medicin ska kunna testas mot en ny, förhoppningsvis bättre sådan. Det har man ju ofta gjort, trots att man då faktiskt har handlat i strid med Helsingforsdeklarationens bokstav. Men den ändringen som förslås går långt utöver att tillgodose detta mycket rimliga önskemål.

Bakgrunden till förändringen tycks vara vissa försök finansierade från USA och utförda på HIV-positiva gravida kvinnor i Asien, som har inneburit att dessa kvinnor förvägrats standardbehandling med zidovudin, med motiveringen att de ändå inte, till följd av sin ekonomiska situation, skulle fått tillgång till någon bromsmedicin, om de inte ingått i försöket. För att göra sådana, djupt oetiska försök möjliga, skulle Helsingforsdeklarationen ges följande lydelse. Den skulle endast stadga att försökspersonen »will not be denied access to the best proven diagnostic, prophylactic or therapeutic method that would otherwise be available to him or her».

Torbjörn Tännsjö
Professor i praktisk filosofi,
Göteborg

Ingen nytta med alltför överdriven neuropsykiatrisk diagnostik

Varken jag eller Eric Taylor »förkastar» ADHD som diagnosbegrepp, vilket Björn Kadesjö och Christina Kadesjö menar att jag hävdat. (Läs gärna om mitt inlägg i Läkartidningen). Däremot ifrågasätts nyttan med en alltför överdriven neuropsykiatrisk diagnostik. Kärnpunkten i min kritik är att sensitiviteten är för hög och specificiteten för låg, synpunkter från facklitteratur och ej från »massmedier».

I Sverige ställs neuropsykiatriska diagnoser på vidlyftiga och situationsbundna symtom, subjektiva omdömen och bristfälligt validerade kriterier. Avvikelser från genomsnittet får bestämma utfallet. Var gränsen normalt/icke normalt (cut off) går bestämmer »experten» efter eget omdöme eller efter vad som anses opportunt i rådande politiska klimat. För tillfället tycks en avvikelse på minus 1,5–2 SD (standardavvikelser) på normalfördelningskurvan vara en populär gräns för medicinsk diagnos. Förfaringssättet är – milt uttryckt – godtyckligt och etiskt tvivelaktigt.

Professorerna M Rutter och E Taylor skriver [se referens 2 i tidigare inlägg, LT 17/99]: »Hyperactivity has a continous distribution in the population», »Most soft neurological signs represent immaturity.» »The enormous variation in different parts of the world can scarcely be parallelled in the rest of modern medicine.» »Until a definition is agreed, no estimate will be useful.» »There are few behaviours that are pathognomonic of braindamage. Hyperactive behaviour is not one of them.».

Björn Kadesjö finner en kritisk granskning av en omfattande neuropsykiatrisk diagnostik av skolbarn som »negativ» och »pessimistisk». Negativ och pessimistisk för vem? Knappast för eleven.

Leif Elinder
Skolläkare,Uppsala

LÄKARTIDNINGEN
på internet

www.lakartidningen.se

Endast på Internet

Dagbok
Kongresser
Nyttiga länkar
Månadens fallbeskrivning
Veckans nöt
Samspråk kolleger emellan – utan att redaktionen lägger sig i!
Prislistor för annonsering på Internet och i Läkartidningen
Och mer skall det bli!

Fulltext på Internet

Ansvarsnämndsärenden
Debatt
Disputation
Ledare
Läkemedelsnytt
Meddelanden
Medicinhistorisk paus
Medicinsk kommentar
Nya tjänster
Stipendier
Skvaller