

Karin Schenck-Gustafsson, docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(karin.schenck-gustafsson@ks.se)

Är hormonsubstitution och vitaminer farligt för äldre hjärtsjuka kvinnor?

I både gynekologiska och kardiologiska läroböcker ända fram till nutid kan man hitta avsnitt som hävdar att hormonsubstitution efter menopausen är kardioprotektivt för både friska och koronarsjuka kvinnor. Dessa yttranden baseras på mekanistiska, epidemiologiska och observationella studier med ett hundratal översiktsartiklar och metaanalyser av dessa som publicerats de senaste 30 åren. Totalt har omkring 1 000 artiklar publicerats om östrogenets hjärt-kärleffekter [1-3].

En avvikande studie från 1970-talet var Coronary Drug Project [4] på män, där östrogenbehandling i högdos given efter genomgången hjärtinfarkt ledde till ökad mortalitet framför allt i venösa tromboemboliska, händelser, »events« (VTE). Även de östrogenstudier som gjordes på män med prostatacancer i Sverige visade ökad frekvens av venösa och kardiella komplikationer vid peroral östrogenbehandling, dock ej då östrogenet tillfördes parenteralt.

Detta ledde bl a till rekommendationer i Fass avseende alla postmenopausala hormonläkemedel att dessa var kontraindicerade vid koronarsjukdom och hypertoni. Slutsatserna kritiserades förstås, eftersom resultaten av studier på män som tillförts östrogen inte utan vidare kan extrapoleras till den kvinnliga populationen.

Många studier har visat positiva effekter

Många experimentella studier har visat trovärdiga positiva hjärt-kärleffekter av östrogen, kombinationen med gestagen är inte så mekanistiskt undersökt. Exempel på goda östrogen-effekter är lipidsänkning, hämning av ateroskterosutvecklingen, förbättrad endotelfunktion, delvis positiva effekter på koagulation (sänkt fibrinogen) och fibrinolys (sänkt »plasminogen activator inhibitor«, PAI-I) samt antioxidativa effekter [5].

En vanlig invändning mot de aktuella epidemiologiska studierna är att de undersökta kvinnorna utgjorde en selekterad hälsomedveten slank grupp kvinnor med god ekonomi, bra diet och goda motionsvanor. De prövade substanserna i dessa studier är huvudsakligen konjugerat ekvint östrogen tillsammans med daglig dos av medroxiprogesteronacetat.

Under början av 1990-talet projekterades därför ett antal prospektiva placebokontrollerade kliniska studier inom området. Amerikanska National Institutes of Health (NIH) satte miljarde.

Vitaminer har, liksom östrogen, antioxidativ effekt och har

SAMMANFATTAT

Vitaminer har, liksom östrogen, antioxidativ effekt och har länge ansetts förebygga och förhindra utveckling av kranskärlssjukdom.

I en studie nyligen publicerad i JAMA har man testat relativt höga doser vitamin C plus E var för sig och i kombination med hormonsubstitution.

Varken hormonsubstitution (i detta fall konjugerat östrogen i de flesta fall tillsammans med dagligt progesteron i lågdos) eller vitamin C plus E visade sig ha positiva hjärt-kärleffekter hos koronarsjuka postmenopausala kvinnor. Potentiellt negativa effekter sågs både i hormonsubstitutionsgruppen och i vitamingruppen.

Till hjärt-kärlpatienter bör man inte introducera postmenopausal hormonsubstitution på hjärt-kärlindikation. Huruvida man skall avbryta hormonbehandling till hjärt-kärlsjuka kvinnor med svåra klimakteriebesvär är ännu inte utrett.

länge ansetts förebygga och förhindra utveckling av kranskärlssjukdom. Detta antagande har också grundats på epidemiologiska studier. En bra biologisk förklaring har varit att antioxidantia hämmar oxideringen av LDL-kolesterol i kärlväggen, bevarar NO-aktivitet, hämmar leukocyt- och trombocytadhesion och reducerar oxidativ cellskada. Nyligen har fem randomiserade placebokontrollerade primär- och sekundärpreventiva studier publicerats utan att några hjärt-kärleffekter av vitamintillskott har påvisats.

Vitamin C och E plus hormoner testade

I en studie nyligen publicerad i JAMA [6] har man testat relativt höga doser vitamin C plus E var för sig och i kombination med hormonsubstitution. De aktuella hormonerna var konjugerat ekvint östrogen (CEE) i kombination med (om bibehållen livmoder) 2,5 mg medroxiprogesteronacetat (MPA) dagligen. 423 koronarsjuka kvinnor i 65-årsåldern som nyligen ge-

nomgått en koronarangiografi och befunnits ha en eller flera 15–75-procentiga koronarstenoser randomiserades till fyra grupper:

- Grupp 1 (108 deltagare): Hormonplacebo och vitaminplacebo.
- Grupp 2 (103): Hormoner och vitaminplacebo.
- Grupp 3 (105): Hormonplacebo och vitamin C plus E.
- Grupp 4 (107): Hormoner plus vitamin C plus E

Av dessa inkluderades 88, 81, 76 och 91 deltagare i respektive grupp i den slutliga analysen.

Det gick 2,8 år mellan den första och den andra koronarangiografien. Man mätte den ateromatösa progressen i kranskärlens kvantitativt och jämförde förändringar i medeltal i minsta lumendiameter hos alla synliga koronarlesioner. Patienter som dog eller fick hjärtinfarkt under tiden inkluderades i analysen av koronarförändringarna.

Resultat

I gruppen med enbart hormonsubstitution ökade koronarförändringarna med 0,047 (0,15) mm/år, i gruppen med hormonplacebo 0,024 (0,15) mm/år. I vitamingroupen ökade ateromatosen med 0,044 (0,15) mm/år jämfört med vitaminplacebogruppen, där motsvarande förändring var 0,028 (0,15) mm/år.

Om hjärtinfarkt eller död inkluderades i analysen observerades en ökad risk hos kvinnor med hormonsubstitution och en tendens till ökad risk hos kvinnor i vitamingroupen. Fjorton patienter dog i hormongruppen mot 8 i placebohormongruppen, 16 i vitamingroupen mot 6 i placebovitamingroupen. Slog man ihop död, hjärtinfarkt och slaganfall drabbades 26 patienter i hormongruppen mot 15 i hormonkontrollgruppen samt 26 i vitamingroupen mot 18 i vitaminkontrollgruppen.

Minskningen i minsta lumendiameter observerades i alla tre grupperna med aktiv behandling. Mortaliteten var lägst i dubbelplacebogruppen men ej statistiskt signifikant. Ingen interaktion mellan behandlingsgrupperna observerades. Skillnaden mellan hormongruppen och hormonkontrollgruppen kan ha påverkats av att det fanns flera diabetiker i hormongruppen.

Sammanfattningsvis har varken hormonsubstitution (i detta fall konjugerat östrogen i de flesta fall tillsammans med dagligt progesteron i lågdos) eller vitamin C plus E visat sig ha positiva hjärt-kärleffekter hos koronarsjuka postmenopausala kvinnor. Potentiellt negativa effekter sågs både i hormonsubstitutionsgruppen och i vitamingroupen.

Progesteronet boven i dramat?

Eftersom tidigare progressions- och regressionsstudier med kvantitativ teknik har kritiserats för att de inte haft någon klinisk relevans utan enbart utgjort surrogatvariabler har hårda kliniska effektvariabler såsom död och hjärtinfarkt integrerats i resultatutvärderingen i denna studie. Detta medför en signifikant negativ koronar effekt av hormonsubstitution samt en gränssignifikativ negativ effekt av vitamintillsägg. Totalmortaliteten var högre hos kvinnor som fick vitaminer än hos dem som fick vitaminplacebo.

Denna studie konfirmerar färsk resultat från kliniska primär- och sekundärpreventiva hormonstudier. Hos koronarsjuka kvinnor i HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study [7] erhöjll man neutral effekt vad gäller koronarhändelser i en grupp något äldre kvinnor som tidigare inte erhöjllit hormonsubstitution. I den nyligen publicerade primärpreventiva studien Women's Health Initiative (WHI) [8] sågs till och med en tendens till ökning av koronarhändelser, varför studien avbröts i förtid. I en liknande studie som den

refererade [9] erhöjlls en neutral effekt efter tre år när det gäller progression/regression av koronarateromatosis.

Genomgående för dessa studier är att man har använt konjugerat östrogen i kombination med daglig progesterontillsägg i låg dos. En teori har varit att progesteronet kan vara boven i dramat och negativt påverka aterosklerosutveckling, öka risken för venös tromboembolism (VTE) och ha en negativ effekt på hemostas. Tyvärr är just progesteronet det preparat som mest har använts i alla dessa studier och som ansetts »naturligast«. I en nyligen publicerad studie har man mätt endotelfunktion med hjälp av magnetresonansteknik och påvisat att just progesteron har negativa effekter på endotelfunktionen [10].

En arm av den stora WHI-studien pågår fortfarande med enbart östrogenbehandling till kvinnor utan uterus. Resultatet från denna kommer att få stor betydelse för diskussioner om gestagenernas potentiella skadeeffekter i sammanhanget.

Man har också diskuterat betydelsen av att sätta in östrogen direkt i stället för tio år efter menopausen. Det är sannolikt mest fysiologiskt att ge hormonsubstitution direkt när menstruationen upphör.

En annan teori har varit att det är ekvint östrogen, inte andra typer av östrogener, som är skadligt. Mot detta talar dock att en ännu ej publicerad studie på 17-betaöstradiol [Hodis et al, American Heart, 2002. Abstract] också visade negativa effekter på progression/regression av koronarateromatosis efter tre år. Även en studie från Johns Hopkins-universitetet [Pamela Oung, pers medd, 2002] har fått avbrytas på grund av negativa resultat när 17-betaöstradiol gavs efter bypass-operation.

Efter publiceringen av den primärpreventiva WHI-studien har försäljningen av konjugerat östrogen i USA minskat från 44 procent till omkring 19 procent. En nedgång har setts också i Sverige.

Individuell riskplanering rekommenderas

Fortfarande saknas mekanistiska studier rörande olika effekter av hormonsubstitution, och fortfarande kvarstår frågor om vilken typ av östrogen/gestagen som är bäst, liksom om administrationsätt och dosintervall. Kanske skall man i stället använda selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) inom hjärt-kärlområdet?

För närvarande rekommenderas östrogensubstitution på indikationen klimakteriebesvär, möjligen också på indikationen osteoporos. Till hjärt-kärlpatienter skall man inte introducera postmenopausal hormonsubstitution på hjärt-kärlindikation. Huruvida man skall avbryta hormonbehandling till hjärt-kärlsjuka kvinnor med svåra klimakteriebesvär är ännu inte utrett, men personligen tycker jag inte man skall göra detta. Behandlingen bör dock pågå maximalt fyra till fem år. Därefter bör mycket individuell riskplanering göras med hänsyn till risken för bröstcancer och VTE [1,11].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. SBU. Östrogenbehandling 1996 och 2002. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering.
2. Schenck-Gustafsson K, Al-Khalili F, Pripp U, Hall G, Landgren BM. Östrogen förebygger hjärtinfarkt hos kvinnor? Läkartidningen 1995;92(34):2985-8.
3. Schenck-Gustafsson K, Rehnqvist N. Nya studier av östrogenernas kardiella skyddseffekt hos kvinnor. Hormonsubstitution som sekundärprofylax rekommenderas ej. Läkartidningen 1999;96(1-2):4-5.
4. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project. JAMA 1973;226(6):652-7.
5. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system N Engl J Med 1999;340:1801-11.
6. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers

- WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-40.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington B, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results. *JAMA* 2002;288:321-33.
9. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement in the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
10. Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, et al. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2002;106(13):1646-51.
11. Mosca L, Collins P, Herrington D, Mendelsson M, Pasternak R, Schenck-Gustafsson K, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the AHA. *Circulation* 2001;104:499-503.

Särtryck Läkartidningen

Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien.

Priset är 210 kronor

Kvinnorna och männen bakom syndromen



Beställer härmed.....ex
av boken

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker