



Hormonbehandling i overgangsalder og hjerte- og karsykdom

Hormonsubstitusjonsbehandling i overgangsalder forskrives først og fremst for behandling av subjektive plager som hetetokter og urogenitalt besvær, og til forebygging av osteoporose. Ut fra epidemiologiske studier har man trodd at kvinner som får hormonbehandling, har redusert risiko for hjerte- og karsykdom. Men nye randomiserte, placebokontrollerte studier tyder tvert imot på at det er en økt risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og venøs trombose i oppstart av behandlingen. Det foreligger så langt ikke resultater fra kliniske studier som indikerer at langtidsbehandling beskytter mot hjerte- og karsykdom.

For mange kvinner kan hormonsubstitusjonsbehandling eller ikke i og etter overgangsalder være et vanskelig valg. Det er godt dokumentert at behandlingen virker på overgangsplager som hetetokter, urogenitalt besvær og andre subjektive plager, og at den forebygger osteoporose. Men behandlingen kan medføre økt risiko for venøs trombose, galleblæresykdom og brystkreft.

I Norge får i dag ca. 30 % av alle kvinner hormonsubstitusjonsbehandling i og etter overgangsalder. Det er derfor viktig at effekt og sikkerhet klarlegges. Til tross for at behandlingen har vært i klinisk bruk i over 50 år, er det først i det siste tiåret at store randomiserte kliniske utprøvinger er gjennomført (tab 1).

Resultatene fra disse studiene har vært overraskende/og til dels motstridende i forhold til tidligere epidemiologiske studier. På denne bakgrunn settes det nå spørsmålsteget ved korttidseffekt versus langtidseffekt og sikkerhet ved behandlingen når det gjelder risiko for hjerte- og karsykdom. Den amerikanske hjerteforeningen (American Heart Association) har offentliggjort nye anbefalinger i forbindelse med bruk av østrogen og hjerte- og karsykdom (1). I denne artikkelen diskuteres bakgrunnen for anbefalingene, og hvordan de kan brukes i den kliniske hverdag.

Hormonbehandling og hjerte- og karsykdom

Flere store observasjonsstudier fra USA publisert i 1980- og 90-årene (tab 1) tydet på at hormonsubstitusjonsbehandling (heretter kalt hormonbehandling) kan redusere risi-

Else Høibraaten*
 ehoibra@online.no
 Statens legemiddelverk
 Sven Oftedals vei 6
 0950 Oslo

*Nåværende adresse:
 Pharmacia
 Lilleakerveien 2B
 0283 Oslo

koen for koronar hjertesykdom med om lag 50 % (2). Det ble også påvist mulig reduksjon i risiko for hjerneslag (3). De siste to-tre årene er resultatene fra de første randomiserte kliniske studiene om effekt av slik behandling og risiko for hjerte- og karsykdom publisert. Så langt er de lovende resultatene fra de epidemiologiske studiene ikke bekreftet.

I 1998 ble resultatene av HERS-studien (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) publisert. Dette var den første randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien (4). HERS-studien undersøkte effekten av hormonbehandling som sekundærprofylakse hos postmenopausale kvinner med etablert koronar hjertesykdom. Nærmer 3 000 deltakere med kjent hjertesykdom

ble randomisert til konjugert, ekvint østrogen kombinert med medroksyprogesteronacetat eller placebo. I motsetning til observasjonsstudiene var det ingen effekt av hormonbehandling på risikoen for akutt hjerteinfarkt og/eller koronar hjertedød etter gjennomsnittlig 4,1 års oppfølging. Faktisk viste studien en signifikant relativ økning i risiko for kardiovaskulær hendelse med 52 % det første året av behandlingen. I absolute tall betyr dette 14 flere endepunkter per 1 000 kvinner i behandlingsgruppen sammenliknet med placebogruppen det første året, men det var en tendens i retning av redusert dødelighet i behandlingsgruppen etter fire år. Resultatene fra HERS-studien har vært mye diskutert, og i en autoritativ lederkommentar ble det konkludert med at behandlingen var assosiert med tidlig risiko, men muligens med nytte på lang sikt. Teoretisk kan dette forklares ved en tidlig protrombotisk effekt, men en mer langsiktig antiaterogen effekt på karveggen (5).

Resultatene fra HERS-studien er bekreftet i en annen sekundærprofylaksestudie – ERA-studien (Estrogen Replacement and Atherosclerosis). Her ble kvinner med koronar hjertesykdom randomisert til kombinasjonsbehandling med ekvint østrogen og medroksyprogesteronacetat (som i HERS-studien) eller placebo. Kvinnene ble fulgt i 3,2 år. Dette var en angiografistudie der endring i lumendiameter var det primære endepunktet (6). Til tross for signifikant bedring i lipidverdier i behandlingsgruppen, var det ingen forskjell i angiografifunnene.

For tiden gjennomføres to primærprofylaksestudier på effekten av hormonbehandling hos hjertefriske kvinner. Den ene, Woman's Health Initiative (WHI), gjennomføres i USA. Man har randomisert over 27 000 kvinner til hormonbehandling, enten kombinasjonsbehandling som i HERS- og ERA-studiene eller østrogen alene til hysterektomerte kvinner versus placebo. Interimsanalyser utført etter to og tre års behandling har vist at risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag og annen blodpropp er høyere i behandlingsgruppene. Den økte risikoen har dog ikke vært så stor at studien er avsluttet prematurt. I en annen stor primærprofylaksestudie som gjennomføres i Storbritannia, Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), er det forventet at randomisering av 22 000 kvinner skal være avsluttet i 2002. Disse kvinnene skal følges i ti år.

Hovedbudskap

- Hos kvinner med kjent koronar hjertesykdom gir hormonbehandling en tidlig, men liten økning i risiko for koronartrombose, mens det foreligger for lite data om langtidseffekt. Koronar hjertesykdom bør ikke være indikasjon for hormonbehandling
- Hos hjertefriske kvinner viser pågående studier at hormonbehandling kan medføre en tidlig, liten økning i risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag og venøs trombose. Primærprofylakse bør derfor ikke være eneste indikasjon for hormonbehandling
- Hormonbehandling medfører 2–4 ganger økt risiko for venøs trombose, men dette er trolig klinisk neglisjerbart dersom det foreligger annen god indikasjon. Kvinner med høy tromboserisiko som tidligere gjennomgått venøs trombose, bør normalt ikke foreskrives hormonbehandling

Resultatene fra disse kliniske studiene så langt kan tyde på at hormonbehandling medfører en svakt økt risiko for hjerte- og karsykdom både hos friske kvinner og hos hjertesyke kvinner de første månedene etter oppstart av behandlingen. Det er foreløpig ikke gode nok data på om langtidsbruk faktisk vil føre til en reduksjon i risikoen for hjerte- og karsykdom. Resultatene fra de kliniske og epidemiologiske studiene har vært forvirrende, og det er diskusjon i fagmiljøene om hvordan man skal håndtere disse funnene i klinisk praksis. Det vil fortsatt gå flere år før resultatene fra de store primærprofylaksestudiene vil være kjent.

Den amerikanske hjerteforeningen har på denne bakgrunn kommet med følgende anbefalinger, som også vil kunne hjelpe norske leger i hverdagen. Selv om anbefalingene i stort sett bygger på resultater oppnådd med perorale konjugerte, ekvine østrogener og ikke østradiol, som brukes i Norge, har vi ikke og vil heller ikke i overskuelig fremtid få egen dokumentasjon om andre typer østrogener.

Sekundærprofylakse

Kvinner med kjent koronar hjertesykdom skal normalt ikke starte opp med hormonbehandling.

Hos kvinner som får hjerte- og karsykdom (f.eks. angina pectoris eller transitorisk iskemisk attack) under pågående hormonbehandling, må man nøye vurdere fordeler og ulemper ved behandlingen. Avgjørelsen bør baseres på potensielle ikke-kardiovaskulære fordeler og ulemper og på kvinnes egne ønsker/valg (kostnad-nytte-evaluering).

Dersom en kvinne utvikler akutt hjerte- og karsykdom eller blir immobilisert under pågående hormonbehandling, bør man vurdere å seponere behandlingen, eller man bør overveie å starte opp antitrombotisk behandling under sykehusoppholdet for å hindre utvikling av venøs trombose. Oppstart av hormonbehandling bør så baseres på etablerte ikke-kardiovaskulære fordeler og ulemper av behandling og på kvinnens egne ønsker/valg.

Primærprofylakse

Klare kliniske anbefalinger for primærprofylakse kan ikke gis før man får resultater fra de pågående kliniske studier (WHI-studien, WISDOM-studien). Det er foreløpig utilstrekkelige data for å anbefale hormonbehandling som primærprofylakse for hjerte- og karsykdom. Etablerte ikke-kardiale fordeler og ulemper ved hormonbehandling bør overveies dersom man skal starte opp slik behandling.

Hormonbehandling og venøs trombose

Epidemiologiske studier av idiopatisk blodpropp tyder på at hormonbehandling medfører 2–4 gangers økning i risiko for venøs trombose, dvs. dyp venetrombose og lungeembolisme (7–10). Insidensen av idiopatisk venøs trombose er lav hos ellers friske kvinner, og det er estimert at hormonbehandling

Tabell 1 Kliniske, randomiserte studier om effekt av hormonsubstitusjonsbehandling og risiko for hjerte- og karsykdom

Avsluttede studier

Sekundærprofylakse

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)
 Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS)
 Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)
 Estrogen in Venous ThromboEmbolism Trial (EVTET)

Pågående studier

Primærprofylakse

Women's Health Initiative (WHI)
 Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM)

Sekundærprofylakse

Estrogen and Bypass Graft Atherosclerosis Regression Trial (Eager)
 Women's Lipid Lowering Heart Atherosclerosis Trial (WELLHART)
 Women's Atherosclerosis Vitamin/Estrogen Trial (WAVE)
 HERS Follow-up study
 Estrogen in the prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT)

vil forårsake to til fire ekstra venøse trombo-ser per 10 000 behandlede kvinner per år. Dette tallet er meget lavt, og hos ellers friske kvinner er dette trolig neglisjerbart. På den annen side øker insidensen av venøs trombose betydelig med alderen, og i studiene har man kun undersøkt økning i risiko for idiopatiske trombo-ser. Dersom hormonbehandling også øker risikoen for ikke-idiopatiske trombo-ser, vil det reelle antallet ekstra trombo-ser forårsaket av hormonbehandling være betydelig større, kanskje opptil 20–40 per 10 000 behandlede per år.

Randomiserte, placebokontrollerte studier de siste årene har bekreftet at hormonbehandling øker risikoen for venøs blodpropp (11, 12). I HERS-studien var insidensen av venøs blodpropp meget høy i behandlingsgruppen (34/1 380), mens insidensen var 13/1 383 i placebo-gruppen. Dette kan tyde på at hjertesyke kvinner har høy risiko for venøs trombose, og at hormonbehandling i tillegg øker denne risikoen (11).

I vår egen studie (Estrogen in Venous Thromboembolism Trial – EVTET) ble 140 kvinner med tidligere venøs trombose randomisert til kombinasjonsbehandling med østradiol og noretisteronacetat eller placebo. Vi fant en signifikant og klinisk relevant økning i insidens av ny venøs trombose i behandlingsgruppen (3 % versus 11 %) (12). Resultatet viser at hormonbehandling øker risikoen for ny blodpropp, og tyder på at kvinner med tidligere gjennomgått venøs blodpropp som hovedregel ikke bør få slik behandling.

EVTET-studien ble finansiert av Novo Nordisk Pharma.

Litteratur

1. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.

2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
3. Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1201–9.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
5. Petteri DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention: experimentation trumps observation. *JAMA* 1998; 280: 650–2.
6. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
7. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–7.
9. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism – a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218–21.
10. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
11. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–96.
12. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–7.

○