

Kronikk

Får kvinner like god behandling for hjertesykdom som menn?

Spørsmålet om kvinner med hjertesykdom får god nok behandling er reist på ny, både nasjonalt og internasjonalt. Problemstillingen er todelt. For det første synes det å foreligge en kunnskapsmangel. Behandlings-effekt er ikke på langt nær like godt dokumentert for kvinner som for menn med hjertesykdom. Bedre kunnskapsgrunnlag etterlyses, og behandlingsretningslinjer bør inntil videre presisere usikkerheten der data for kvinner mangler. Det andre aspektet er om kvinner, gitt dagens kunnskap, tilbys like god behandling som menn. Nasjonale kvalitetsregistre med personentydige data vil, om de tillates opprettet, kunne gi viktig informasjon om dette.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Cecilie Risøe

Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Sidsel Graff-Iversen

sgri@fhi.no
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Det foreligger mye kunnskap om årsaker til hjertesykdom og kjønnsforskjeller på dette området (1–3). Ved forhøyet kolesterolnivå og for høyt blodtrykk, øker risikoen relativt sett like mye hos kvinner som hos menn, men den absolutte økningen er mindre hos kvinner. Røyking og diabetes øker derimot

risikoen relativt mer hos kvinner hvilket resulterer i at den kjønnsbetingede fordelingen blir mindre. Hva kvinnefordelen faktisk består i, er ikke klart. En teori er at kvinner har mer av «det gode kolesterolet» og av den grunn lavere risiko for å utvikle ustabil aterosklerose og trombedanning (2).

Utviklingen har gått i ønsket retning hos begge kjønn når det gjelder serum-lipider, blodtrykk og røyking. Det eneste som utvikler seg i ugunstig retning er kroppsvekten (3, 4). Dødeligheten har sunket markert hos begge kjønn (3), men kvinner er biologisk forskjellige fra menn. De har mindre hjertener og mindre koronararter, høyere ejsjonsfraksjon, mer bivirkninger av medisiner og en annen metabolisme og farmakokinetikk enn menn (1). Kjønnshormoner har effekter på sirkulasjonssystemet (1, 2), og dette er velkjent innen dyreforskning.

Behandlingseffekter vist hos menn kan derfor ikke nødvendigvis ekstrapoleres til kvinner. Et sentralt spørsmål ved valg av behandling blir om behandlingen er dokumentert effektiv også hos kvinner. Et tilgrensende spørsmål er om kvinner får samme tilbud om utredning og behandling som menn. Problemstillingene er nylig reist av European Society of Cardiology (5, 6) og en norsk undersøkelse har brakt temaet på banen i Tidsskriftet (7).

Er kunnskapsgrunnlaget godt nok?

Det har vært vanlig å anta at behandling som er dokumentert effektiv ved studier på menn, er god behandling også for kvinner. Men en stor studie med lavdose acetylsalisylsyre publisert i 2005 viste andre effekter hos kvinner enn man hadde ventet. Hos nær 40 000 friske kvinner i alderen 45 år og eldre som ble fulgt i ti år, var risikoen for hjerteinfarkt ikke påvirket, mens det ble funnet klart lavere risiko for hjerneslag (8). Begge funnene aktualiserer temaet kvinner i legemiddelstudier som er drøftet av Njølstad og Løchen i Tidsskriftet i 2002 (9). Deres litteraturgjennomgang viste noen gjennomgående trekk: Kvinner var med i studier, men utgjorde langt under halvparten av populasjonen i de fleste studier av medikamenter for hjerte- og karsykdom. Øvre aldersgrense var ofte satt til 75 år og bidrog til lav kvinneandel. Studiene var som regel for små for holdbare kjønns-spesifikke analyser.

Hjertesviktstudiene

I 2003 ble hjertesvikt oppført som hovedårsak til død hos 1 054 norske kvinner og hos 622 menn (10). Diagnosene er ikke kvalitetssikret, men gir uansett en pekepinn om at hjertesvikt oppfattes som en hyppig lidelse hos kvinner. Likevel er kvinnene underrepresentert i de aller fleste store studiene. De er enten for gamle, har ekskluderende sykkelighet eller ikke lav nok ejsjonsfraksjon.

Sentrale midler i hjertesviktbehandlingen som ACE-hemmere og betablokkere er derfor ikke dokumentert effektiv behandling hos kvinner slik som hos menn. Inntil nylig har øvre aldersgrense ofte vært så lav som 70 år, og kvinneandelen i undersøkelser ofte under 25 %. Spesifikk effekt hos kvinner omtales i liten grad. I SOLVD-studien med en kvinneandel på 11,5 % fant man riktignok signifikant effekt på mortalitet og gjeninnleggelser for hjertesvikt hos både kvinner og menn (11). Videre tyder en metaanalyse av ACE-hemmere på like god effekt på mortalitet hos kvinner som hos menn, men effekten hos kvinner oppnådde ikke signifikans (12).

I nyere hjertesviktstudier har man sluttet å operere med øvre aldersgrense, men kvinneandelen er likevel relativt lav. I angiotensin-II-blokker-studien VALIANT med 31 % kvinner kommenteres ikke kjønnsforskjeller (13), mens CHARM (32 % kvinner) finner signifikant effekt også hos kvinnene i totalmaterialet (14). CHARM har imidlertid tre armer, og i armen med redusert ejsjonsfraksjon hvor det bare er 21 % kvinner, oppgis ikke effekten hos disse. Flest kvinner (40 %) var det i armen med normal pumpefunksjon, og her var det i totalmaterialet ingen reduksjon av død, kun en trend i favør av færre gjeninnleggelser for hjertesvikt. Når det gjelder aldosteronhemmeren eplerenon, viste EPHEsus-studien (29 % kvinner) lavere dødelighet hos menn, men ingen signifikant effekt hos kvinner (15).

I COMET, en sammenlikning av to ulike betablokkere hos pasienter med hjertesvikt med 21 % kvinner, presenteres effekten hos kvinner som en undergruppeanalyse med en trend, men uten sikre konklusjoner på grunn av manglende statistisk styrke (16). Hva ville mannlige leger og pasienter sagt om studiedesign dersom det var effekten hos menn som ikke kunne bedømmes?



Vet vi nok om hva som er virksom behandling for disse kvinnene hvis de får hjertesykdom?
Foto Erik Norrud

Økt bevisstgjøring om mulige kjønnsforskjeller synes likevel å ha effekt. I Taxus-IV-studien er effekten hos kvinner analysert, og det konkluderes med at kvinner har like stor gevinst som menn ved bruk av medikamentavgivende stenter ved perkutan koronar intervensjon (17). Likeledes er det kommet data fra MIRACLE-studien som viser like god effekt hos kvinner som hos menn av biventrikulær pacing ved hjertesvikt (18).

Den typiske hjertepasienten er ikke «middelaldrende»

Aldersutviklingen i befolkningen og bedring av risikofaktorer vil forsterke tendensen til at koronarsykdom primært gjelder eldre mennesker. I 2005 utgjør kvinner 60 % av den norske befolkningen over 70 år, og andelen stiger med alder (19). En fersk

finsk registerundersøkelse påviser at panoramaskiftet fra en sykdom som tar livet av middelaldrende menn, til en kronisk tilstand hos eldre kvinner allerede har funnet sted (20). I årene fremover kan vi vente at stadig flere av pasientene er mellom 70 og 80 år gamle når de får sine første symptomer. Mange vil fortsatt være relativt spreke og ha gode leveutsikter de nærmeste årene om de får optimal behandling.

Hvordan kan nye studier bedre kunnskapsnivået?

Nye kliniske studier bør kunne konkludere med henblikk på effekt både hos kvinner og menn selv om dette øker kostnadene. Et påbud om at det skal være en viss prosentandel kvinner i alle studier, kan imidlertid resultere i systematiske feil. Økning eller bortfall av øvre aldersgrense har hatt

begrenset effekt fordi mange av de eldste ikke oppfyller andre inklusjonskriterier (21). Undersøkerne bak SENIORS (22) som kartlegger effekten av betablokker hos hjertesviktspasienter over 70 år, reiser en relevant problemstilling når de spør om det kan være en terskel i biologisk alder for påvisbar behandlingsnytte.

Det enkleste og mest effektive er trolig å forhåndsberegne hvor mange kvinner som må inkluderes for å kunne vise antatt effekt. Også separate studiearmer for menn og kvinner kan være en bedre løsning enn å inkludere mange gamle kvinner. Et annet tiltak kan være å stimulere farmasøytisk industri til å velge kvinner når det skal gjøres studier av et nytt «søstermedikament» der man allerede har god kunnskap om et liknende medikament fra studier som i hovedsak inkluderte menn. Bedre epidemiologiske registre og ikke minst sykdomsregistre vil være viktige hjelpemidler for å kartlegge behandlingseffekt hos kvinner.

Behandles kvinner godt nok?

Et sentralt og tilbakevendende spørsmål er om kvinner får et dårligere helsetjenestetilbud enn menn ved hjertesykdom. Internasjonalt hevdes det at det fortsatt er slik. En fersk undersøkelse av over 12 000 pasienter fra 28 land innlagt med akutt koronarsyndrom viser at kvinner sjeldnere blir sendt til koronar angiografi (23). De som ble undersøkt, fikk imidlertid i like stor grad som menn utført perkutan koronar intervensjon eller karkirurgi.

Under den europeiske hjertekongressen 2005 ble det også fremlagt data innhentet i 2003 fra Euro Heart Survey som viste at ved stabil angina pectoris ble færre kvinner enn menn henvist til angiografi etter positiv iskemitest (oddsratio 0,60). Kvinnene som ble henvist, hadde mer alvorlig sykdom og var mer plaget enn mennene (24). Euro Heart Surveys har mange mangler, spesielt er utvalgsmetoden av deltakende sentre uheldig. Det er like fullt tankevekkende at ifølge denne studien av hjertepasienter utgjorde kvinnelig kjønn en risikøkning som tilsvarer redusert venstre ventrikkel-funksjon hos menn. Likevel henvises kvinner med stabil angina i mindre grad til videre undersøkelse.

Bedre forhold i Skandinavia?

Behandlingsskjevhetene antas å være små i Skandinavia. En svensk studie fra primærhelsetjenesten tok for seg kvinner og menn som var utskrevet etter hjerteinfarkt, koronar kirurgi eller perkutan intervensjon og fant ikke vesentlige kjønnsforskjeller når det gjaldt kontroll av risikofaktorer eller medisinerbruk (25). Det kan innvendes at materialet i denne studien neppe er representativt ettersom pasienter som inngår i en sentral studie, må forventes å bli fulgt godt opp.

Data fra det svenske medisinske kvalitetsregisteret RIKS-HIA gir et litt annet bilde. Karin Schenck-Gustafsson la sommeren 2005 frem resultater på et seminar arrangert av European Society of Cardiology. Kvinner med hjerteinfarkt eller ustabil koronarsyndrom med bekreftet koronarsykdom hadde dobbelt så høy risiko som menn for død eller nytt hjerteinfarkt innen ett år, og kvinnene kom i gjennomsnitt en time senere til behandling.

Det foreligger en del kunnskap ved norske sykehus som har medisinske kvalitetsregistre, men på nasjonalt nivå har vi ikke systematisk kunnskap hos oss. Det ville være viktig å vite om kvinner kommer senere til behandling også i Norge og om forsinkelsen i så fall skyldes sen henvisning fra kvinnene eller ulik håndtering av henvisningene. Vi vet heller ikke om norske kvinner med hjerteinfarkt i større grad enn menn plasseres på sengepost fremfor på overvåkingsenhet. Med et nasjonalt hjerteinfarktregister kunne vi ha analysert med henblikk på kjønnsforskjeller i håndtering og behandling også hos oss.

Melberg og medarbeidere konkluderer sin nylig publiserte undersøkelse med at kvinner med akutt koronarsyndrom fikk dårligere medikamentell behandling og sjeldnere ble utredet med koronar angiografi enn menn (7). Det kan reises innvendinger mot denne undersøkelsen, men det må likevel betegnes overraskende at kun 32 % av kvinnene i alderen 50–59 år ble koronarutredet mot 68 % av jevngamle menn. Funnet for tjener oppfølging for å utelukke tilfeldigheter som følge av små tall og utvalgsskjøvheter.

Diskusjonen dreier seg stort sett om underbruk av utredning og behandling. Også overbruk bør være et tema. Tonstad og medarbeidere har studert statinbruk i Oslo-undersøkelsen 2000–2001 og fant at eldre kvinner hadde et stort forbruk i forhold til sine samlede risikofaktorer (26).

Internasjonalt søkelys mot kvinnehjarter

American College of Cardiology's *Go red for women campaign* er publikumsrettet og har som mål å bevisstgjøre kvinner om at de også kan rammes av hjertesykdom. Kvinner bør kjenne symptomene og vite hvor viktig det er å søke hjelp raskt. European Society of Cardiology har nylig lansert *Women at heart*, en profesjonsrettet kampanje som setter søkelyset på mer og bedre forskning og på det å øke legers bevissthet om at hjertesykdom også rammer kvinner (6).

Kvinner og deres fastleger må ta brystsmarter og funksjonsdyspné på alvor. En pasient som antyder at stress og dårlig form er årsaken, har ikke alltid rett. Kvinners sympto-

mer ved koronar hjertesykdom avviker også ofte fra det klassiske bildet (1, 2). Diagnostikk hos kvinner er vanskelig, og lavere terskel for henvisning til koronar angiografi kan måtte aksepteres. Kvinner må stimuleres til å slutte å røyke, spise sunt og sette av tid til trening selv om hverdagen er hektisk – kort sagt ivareta seg selv like godt som de ivaretar sine menn.

Forskning og registre nødvendig

Vi må slutte å betrakte kvinner som en slags minoritet når det dreier seg om hjertesykdom. Både ved medisiner og revaskularisering må det tas stilling til mulige kjønnsforskjeller i effekt. I studiesammenheng må man være åpen for overraskelser og følge opp med større undersøkelser der man i utgangspunktet ikke ventet noen forskjell. Videre bør det fremgå av faglige retningslinjer dersom dokumentasjon av effekten hos kvinner mangler.

Muligheten for skjevfordeling av ressurser vil alltid foreligge, ikke bare etter kjønn, og dette bør inngå i en systematisk helseovervåking. Personentydige registre er viktige i forskningssammenheng og også for å sikre kvinner like god behandling som menn.

Manuskriptet ble godkjent 3.1. 2006.

Oppgitte interessekonflikter: Begge forfattere var deltakere på strategiseminalet «Women at heart» arrangert av European Society of Cardiology i juni 2005. Seminalet ble støttet av en ubunden donasjon fra Bristol-Myers Squibb Foundation. Cecilie Risøe er formann i Norsk cardiologisk selskap og medlem av Hjerte-karradet i Nasjonalforeningen for folkehelsen.

Litteratur

1. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247–55.
2. Bønna KH. En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1783–7.
3. Graff-Iversen S, Tverdal A. Rekordlav hjerte-kardødelighet. www.fhi.no/artikler/?id=51572 (20.12.2005).
4. Meyer HE, Tverdal A. Development of body weight in the Norwegian population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73: 3–7.
5. Mikhail GW. Coronary heart disease in women is underdiagnosed, undertreated, and under-researched. *BMJ* 2005; 331: 467–8.
6. Risøe C. Kvinnehjarter frem i lyset. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 989.
7. Melberg T, Thoresen M, Hansen JB et al. Hvordan behandles pasienter med akutt koronarsyndrom i norske sykehus? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2925–8.
8. Ridker PM, Cook NR, Gordon D et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–304.
9. Njølstad I, Løchen M-L. Gjelder resultater fra store legemiddelstudier både for kvinner og menn? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1210–2.
10. Statistisk sentralbyrå. Sykdommer i sirkulasjonssystemet (I00–I99) 2003. www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/kap-ix-i00-i99.html (20.12.2005).
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin converting enzyme inhibition on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
13. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–906.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall-programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
17. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M et al. Gender-based outcomes after pacitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary heart disease. *Am J Coll Cardiol* 2005; 45: 1206–12.
18. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW et al. Ventricular reverse remodelling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 107–13.
19. Statistisk sentralbyrå. Folkemengde, etter sivilstand, kjønn og alder. 1. januar 2005. www.ssb.no/emner/02/01/10/folkemengde/tab-2005-03-11-01.html (20.12.2005).
20. Kattainen A, Salomaa V, Härkänen T et al. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehi630v1> (20.12.2005).
21. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 250–7.
22. Flather MD, Marcello CS, Coats AJS et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.
23. Anand SS, Xie CC, Mehta S et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1845–51.
24. Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996–1010.
25. Nilsson P, Brandström H, Lingfors H et al. Gender differences in secondary prevention of coronary heart disease: reasons to worry or not? *Scand J Prim Health Care* 2003; 21: 37–42.
26. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K et al. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Study 2000–2001. *J Intern Med* 2004; 255: 494–502.