

Litteratur

1. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–14.
3. Cardiovascular disease risk factors in Norway. Results from surveys in 18 counties. Oslo: Statens helseundersøkelser, 1997.
4. Pedersen JI, Tverdal A, Kirkhus B. Kostendringer og dødelighetsutvikling av hjerte- og karsykdommer i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004; 124: 1532–6.
5. Sulo G, Igland J, Nygård O. Favourable trends in incidence of AMI in Norway during 2001–2009 do not include younger adults. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2013. <http://cpr.sagepub.com/content/early/2013/07/11/2047487313495993> (13.8.2013).

6. Goodman NF, Coin RH, Ginzburg SB et al. AACE Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2011; 17 (suppl 6): 1–25.
7. Gass ML, Height M, Manson JE et al. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
8. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 18.6.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3021157/>

Østrogen – en hjertesak?

Dahm har i Tidsskriftet nr. 11/2013 en kronikk vedrørende østrogen og hjertesykdom som illustrasjon på hvor feil forskningen kan ta (1). Selv har jeg deltatt i debatten om østrogenernes fordeler og ulemper i mer enn 20 år og er nå i ferd med å endre mening om østrogenbruk for tredje gang.

I 1990 ble det arrangert en konsensuskonferanse til østrogenernes pris hvor jeg også ga mitt positive bidrag (2). I 2003 hadde jeg data fra WHI- og HERS-studiene på bordet da vi anmodet Statens legemiddelverk (SLV) om å endre sine retningslinjer for postmenopausal hormonbehandling (3), og i 2006 var jeg med på det svenske Läkemedelverkets osteoporosesymposium hvor vi nærmest strøk hormonell substitusjonsbehandling (HRT) fra listen over potensielle osteoporosemedikamenter på grunn av de kardiovaskulære dataene fra WHI-studien.

Rossouw og medarbeideres reanalyse av WHI-data fra 2007 (4), som viste at kvinner som startet østrogenbehandling før 60-årsalderen, ikke hadde økt risiko for hjertesykdom, var en tankevekker. Senere har flere analyser bekreftet at østrogenbehandling og østrogen- og gestagenbehandling kan benyttes av kvinner fra menopause i flere år fremover med akseptabel risikoprofil (5–7). Men det er danskenes DOPS-studie som har gjort mest inntrykk (8). Med en observasjonstid som er mye lengre enn i WHI-studien, viser den at den sammensatte risikoen for død, myokardinfarkt og hjertesvikt halveres under østrogenbehandling og østrogen- og gestagenbehandling uten økning i kreftforekomsten, verken etter 10 eller 16 års observasjon. Og hva var den andre hovedforskjellen mellom DOPS- og WHI-studien? Gjennomsnittsalderen ved inklusjon i WHI-studien var 63 år – i DOPS-studien var den 50 år.

Jeg har skiftet mening igjen og anbefaler nå hormonell substitusjonsbehandling for stadig flere av mine yngre postmenopausale pasienter. Også fordi hormonell substitusjonsbehandling er så langt mer enn et spørsmål om kardiovaskulær risiko for disse kvinnene. Paradigmeskifte? Ja vel – tre ganger! Men slik er vel forskningen – eller «RE-search» som det heter på engelsk.

Johan Halse

johalse@online.no

Johan Halse (f. 1944) er lege ved Osteoporoseklinikken, Oslo
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Dahm AEA. Østrogenrisikudd og forskningsparadigmer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1210–2.
2. Backe B. (red). Konsensuskonferansen om bruk av østrogen i og etter overgangsalderen. NIS SINTEF-gruppen rapport 5/90. Trondheim: NIS, 1990.
3. Syversen U, Halse JI. Hormonbehandling mot postmenopausal osteoporose – gjeldende anbefalinger bør revideres. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2329–30.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
5. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (suppl 1): s1–66.

Østrogen og hjerte

Vi er fornøyde med at Anders Dahm i sin artikkel i Tidsskriftet nr. 11/2013 (1) prøver å nyansere en bastant og ubalansert oppfatning om nytte og kostnad ved hormonell substitusjonsbehandling (HRT), men er ikke helt enige i hans konklusjoner.

Han fremhever WHI-publikasjonen fra 2002 (2), som omfattet kvinner som fikk kombinert behandling med medroksyprogesteron og Premarin. WHI-studien må gis kreditt for en god design og størrelsen av studien, men studien omfattet en klinisk uaktuell populasjon, idet gjennomsnittsalderen var altfor høy (63 år). Det betyr at den eksterne validiteten for 10–15 år yngre kvinner med postmenopausale symptomer blir svært begrenset.

I en annen del av WHI-studien fra 2004, hvor hysterektomerte kvinner ble behandlet med Premarin alene (3), så man ingen økning i risikoen for kreft eller mortalitet, ei heller økt risiko for myokardinfarkt som i den første WHI-studien. Brystkreft risikoen viste grensesignifikans mot reduksjon. Dette tyder på at gestagenkomponenten kanskje har hatt en ikke uvesentlig betydning for resultatene i studien fra 2002. Dette blir helt forbigått i Dahms oversikt.

Dahm anfører at timinghypotesen ble motsagt av en subanalyse i WHI-studien. Dahms fortolkning er kontroversiell, idet alle analyser i denne studien viste at tidlig start (< 60 år) med hormonbehandling var gunstig eller i verste fall nøytral med hensyn til risikoen for koronar sykdom og mortalitet, og kostnad-nytte-forholdet var positivt. Alle negative trender i subanalysen ble drevet av aldersgruppen 70–79 år.

I siste del av artikkelen nevner Dahm resultatene fra den danske DOPS-studien (4), hvor 1 000 tidlig postmenopausale kvinner ble randomisert til enten oral 17 β østradiol/noretisteronacetat (17β østradiol alene hvis hysterektomert) eller placebo. Studien viste at kvinner på østrogen etter 10–16 år hadde signifikant lavere risiko for kardiovaskulær sykdom (med hasardforhold – hazard ratio – på 0,48) uten ledsagende økt risiko for brystkreft eller slag. Å nevne den i en bisetning er en undervurdering av studiens kliniske betydning.

Det er også overraskende at Dahm som koagulasjonsekspert ikke nevner at transdermal administrasjon av østrogen ikke øker risikoen for dyp venetrombose (DVT). Det er jo en mulig forklaring på diskrepansen mellom in vitro- og in vivo-studier, som er nevnt i artikkelen.

Betydningen av alder ved start av hormonbehandling, forskjeller i østrogen- og gestagenpreparatene som benyttes, og administrasjonsmåten, er alle faktorer som senere har vist seg å ha signifikant innvirkning på effektene av hormonbehandling. Vi mener derfor at det kanskje er tid for et nytt paradigmeskifte med henblikk på risiko-nytte-effekten av denne omstridte behandlingen. Dette fremgår også av nylig publiserte retningslinjer fra International Menopause Society og Endocrine Society. Pendelen har svingt for langt motsatt vei, slik at mange kvinner ikke får adekvat behandling for sine plager

Erik Fink Eriksen

e.f.eriksen@medisin.uio.no

Ole Erik Iversen

Unni Syversen

>>>

Erik Fink Eriksen (f. 1953) er professor ved Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Ole Erik Iversen (f. 1945) er professor ved Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Unni Syversen (f. 1950) er professor ved Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Dahm AEA. Østrogentilskudd og forskningsparadigmer. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1210–2.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321–33.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–12.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ 2012; 345: e6409.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 30.7.2013. <http://tidsskriftet.no/article/3021157/>

A. Dahm svarer:

Mitt formål med kronikken *Østrogentilskudd og forskningsparadigmer* var å vise at troen på den kardioprotektive effekten av postmenopausal hormonerapi (HRT) var et klassisk forskningsparadigme. Innleggene til Eriksen og Halse berører et annet tema, nemlig hvordan man skal omsette HRT-studiene i anbefalinger til pasienter.

Et forskningsparadigme er en felles grunnleggende forståelse i et vitenskapelig miljø der nye funn tolkes i lys av denne forståelsen. Forståelsen av at HRT/østrogener var gunstig for koronar hjertesykdom er etter min mening et slikt paradigme. Et eksempel er Gradys metaanalyse fra 1992 der hun konkluderer med at særlig kvinner med koronar hjertesykdom bør få hormonell substitusjonsbehandling (1). I lys av dette paradigmet er det publisert multiple arbeider der man foreslår mekanismer for hvordan HRT/østrogener beskytter mot koronar hjertesykdom. Men HERS- og WHI-studiene viste at det var ingen kardioprotektiv effekt likevel, verken av østrogen og progestin eller av østrogen alene.

Heller ikke den randomiserte, kontrollerte WISDOM-studien viste effekt (2). Skiftet i forståelsen er altså fra en nærmest skråsikker tro på at hormonell substitusjonsbehandling var kardioprotektiv til at det ikke var det likevel.

Halse skriver at WHI-studien medførte at osteoporoseeksperter «nærmest strøk hormonell substitusjonsbehandling fra listen over potensielle osteoporosemedikamenter». Det var kanskje unødvendig. I WHI-studien forekom koronar hjertesykdom hos 37/10 000 personår i østrogen- og progestin-gruppen og hos 30/10 000 personår i placebogruppen, altså ingen voldsom økning av risikoen for koronar hjertesykdom. Paradigmeskiftet ligger i at det er ingen *beskyttende* effekt av hormonell substitusjonsbehandling. Jeg antar at Eriksen ikke vil tilbake til Gradys anbefaling om å gi hormonerapi profylaktisk til kvinner med koronar hjertesykdom når han skriver at det er «tid for et nytt paradigmeskifte».

DOPS-studien har metodologiske mangler. Man brukte et ikke forhåndsbestemt sammensatt endepunkt av død, hjertesvikt eller hjerteinfarkt, ikke kardiovaskulær sykdom som Eriksen skriver. Studien var ikke blindet, brukte ikke placebo, ble avsluttet før tiden, og få av endepunktene i studien er statistisk signifikante. Debatten rundt DOPS-studien kan leses på nettsidene til *British Medical Journal* (3).

Jeg tror ikke DOPS-studien, timinghypotesen eller reanalyser av WHI-studien vil resultere i at hormonell substitusjonsbehandling igjen blir anbefalt som behandling eller forebygging av koronar hjertesykdom.

Anders Dahm

aeadahm@gmail.com

Anders Dahm (f. 1968) er lege ved Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon, Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. 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.
2. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B et al; WISDOM group. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007; 335: 239.
3. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. <http://bmj.com/content/345/bmj.e6409?tab=responses> (14.8.2013).

Har pasienten virkelig hypertensjon?

I Tidsskriftet nr. 17/2012 skrev jeg en kommentarartikkel om de metodologiske problemene i hypertensjonssaken (1). Jeg brukte denne overskriften og ba om innspill fra fagfolk. Det kom ingen innspill eller svar fra kolleger.

Problemet er enormt stort, og jeg blir nødt til å invitere på nytt til en åpen debatt, fordi jeg antar at samfunnet sannsynligvis kaster bort milliarder på behandling av pasienter som kanskje slett ikke har noe sykdomsskapende høyt arterielt trykk. Faktisk må det erkjennes at det er store problemer med å definere hva man mener er «normal» blodtrykksvariasjon (målt med ikke-blodig metodikk), i de forskjellige aldersgruppene. Hvis jeg hevder at mange med «normalt trykk» behandles unødvendig, må jeg tåle å høre at arteriens intima kanskje påvirkes gunstig også hos disse normalpersonene? Dette er spekulasjoner.

Det som ikke er spekulasjon, er særlig disse to velkjente kliniske tilstandene: Hvordan avgjøre om en pasient med atrieflimmer har arteriell hypertensjon? Hva er det intraarterielle trykket hos en gammel person med stive arterievegger? Jeg synes det er ille at ikke vi tar hensyn til de mange metodologiske feilkildene i tilstrekkelig grad. Jeg er meget takknemlig for svar fra kolleger.

Carl Ditlef Jacobsen

cd-j@online.no

Carl Ditlef Jacobsen (f. 1930) er pensjonert overlege og spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Dette er en redigert versjon av et innlegg publisert som rask respons på nett 2.7.2013. <http://tidsskriftet.no/article/2861933>

RETTELSE

Cryptosporidium ved alvorlig diaré

Merete Kile Holtermann

Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1441

I Tidsskriftet nr. 14/2013 på s. 1441 første avsnitt linje 12 skal det stå «enterotoksigen *E. coli*» istedenfor «enteropatogen *E. coli*».

Vi beklager feilen, den er rettet på nettet