

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, Heightm 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. Brystkreftrisikoen 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

>>>