

**Peter Henriksson**, professor, överläkare, hjärtmedicinska sektionen, medicinska kliniken och Karolinska institutet, Danderyds sjukhus, Stockholm; aktiv i SBUs förstudie och 1996 och 2002 års rapporter (*Peter.Henriksson@med.ds.sll.se*)

## Konjugerat östrogen-gestagen ger inte reducerad hjärt-kärlsjuklighet

Var dessa fynd (i Women's Health Initiative-studien) verkligen oväntade?

En övergripande kommentar om Women's Health Initiative (WHI)-studien publicerades nyligen i Läkartidningen [1]. Som påpekades där var en av anledningarna till WHI-studien förhoppningar om en positiv förebyggande effekt av östrogen på hjärt-kärlsjuklighet hos kvinnor. Bakgrunden till dessa förhoppningar var en förmodad »skyddseffekt« av östrogen hos kvinnor fram till menopausen. Vid tidpunkten för starten av WHI-studien refererades att epidemiologiska studier hade visat en halvering av hjärt-kärlsjukligheten vid postmenopausal östrogenbehandling [2]. Dessutom indikerade experimentella och mekanistiska studier klara antiateromatösa effekter av östrogen.

### Epidemiologi

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) bedömde efter en förstudie i början av 1990-talet att behandling med östrogen postmenopausalt borde bli föremål för en särskild rapport. Vid arbetet med denna rapport [3] identifierades 32 studier avseende hjärt-kärlsjukdom, varav endast 18 studier – nio kohortstudier och nio fall-kontrollstudier – bedömdes ha tillräcklig kvalitet. Ingen randomiserad studie med tillräcklig kvalitet förelåg. De flesta studierna var utförda i USA, vilket innebär att det östrogen som framför allt använts var konjugerat östrogen, dvs ett inslag av för kvinnan icke naturligt östrogen, ekvilin, ingick i det östrogen som använts. De studier som vid granskningen och analysen bedömdes ha störst tyngd var de med ett händelseantal på minst 200. Flera av dessa studier redovisade att kvinnor som fått östrogen har en minskad dödlighet i hjärtattacker.

Ett fynd som komplicerade bedömningen av studierna var det faktum att inte bara dödlighet i hjärt-kärlsjukdom minskade. Även totalmortalitet och mortalitet i cancer minskade i de flesta av de studier som redovisade sådan mortalitet. Storleksordningen på denna sänkning var inte obetydlig. Detta innebär att den observerade effekten på dödlighet i hjärt-kärlsjukdom delvis torde bero på att de kvinnor som fått östrogen inte var jämförbara med de kvinnor som inte fått östrogen. Det finns knappast några patofysiologiska mekanismer kända som kan medföra att mortalitet sjunker vad avser såväl cancer som sjukdomar i hjärta och kärl. Graden av denna troliga selektionsbias i studierna var naturligtvis inte möjlig att bedöma.

### SAMMANFATTAT

Epidemiologiska studier har angetts visa en kraftig reduktion av hjärt-kärlsjuklighet vid postmenopausal östrogenbehandling.

Tvivel om relevansen i dessa fynd har framförts, då inte bara dödligheten i hjärt-kärlsjukdom reducerades utan även cancermortaliteten. En orsak till detta kan vara att de kvinnor som valt/rekommenderats behandling med östrogen var friskare än de kvinnor som inte behandlats, s k selektionsbias.

Två studier, en sekundärpreventiv och en primärpreventiv, har nu visat att kombinationsbehandling med konjugerat östrogen och gestagen inte ger reducerad hjärt-kärlsjuklighet. Ej heller föreligger någon reducerad cancermortalitet! Tvivlet var således relevant.

Randomiserade kliniska studier är nödvändiga för att undvika bias!

Ytterligare ett problem vid granskningen var att alla granskade studier hade genomförts på olika sätt och att redovisningarna ibland innehöll omotiverade kombinationer av olika händelsetyper. Detta innebar att vi bedömde att det inte förelåg möjligheter att lägga samman resultaten i t ex en statistisk metaanalys. Vid tidpunkten för SBU-rapporten 1996 [3] hade tidigare sammanställningar av publicerade studier, varav många av oss inte bedömts genomförda med tillräcklig vetenskaplig stringens, angett en sänkning i storleksordningen 35–45 procent av hjärt-kärlsjukdom vid östrogenbehandling [4]. Bedömningen i 1996 års SBU-rapport blev att denna storleksordning inte var rimlig, framför allt med tanke på den selektionsbias som sänkningen i cancermortalitet klart indikerade [3].

För drygt ett år sedan påbörjades en revidering av SBU-rapporten, och en ny rapport framlades i maj i år [5]. Sedan

föregående rapport publicerades hade nu två kohortstudier och tre fall-kontrollstudier av tillräcklig kvalitet tillkommit, varav en av kohortstudierna var en uppdatering av en tidigare rapport. Dessa studier bedömdes inte tillföra något nytt jämfört med de tidigare fynden.

### Kliniska studier

Förväntningarna var stora när Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) presenterades 1998 [6]. Den var den första randomiserade studien med adekvat teknik som utförts för att studera hjärt-kärlsjuklighet. Studien var en sekundärpreventiv läkemedelsprövning hos kranskärlssjuka kvinnor, där 0,625 mg konjugerat östrogen i kombination med 2,5 mg medroxiprogesteronacetat (MPA) jämfördes med placebo. 2 763 kranskärlssjuka kvinnor vid 20 kliniska centra i USA följdes under 4,1 år. Primär effektvariabel var icke dödlig hjärtinfarkt eller död relaterad till kranskärlssjukdom. Jämförelse mellan aktiv behandling och placebo gav en relativ risk på 0,99 med ett konfidensintervall på 0,80–1,22. Ingen påvisbar positiv eller negativ effekt förelåg. En signifikant tidstrend redovisades dock, med fler händelser under det första året och färre händelser år 4 respektive år 5 i den aktivt behandlade gruppen än i placebogruppen.

Vid den senaste SBU-rapporten förelåg också en randomiserad studie [7], där man som effektvariabel använt en eventuell skillnad i kranskärlsvidd på 0,05 mm vid kranskärlsröntgen. Någon skillnad mellan grupperna (behandling med konjugerat östrogen, konjugerat östrogen plus MPA respektive placebo) förelåg inte. Några säkra slutsatser av denna studie går inte att dra, då kranskärlsvidden påverkas av kärlspänning och inte ger någon information om kärlväggsstrukturen. Fynden är inte heller nödvändigtvis korrelerade till vare sig symptom eller klinisk bild.

2002 års SBU-rapport utmynnade i slutsatsen att någon säkerställd effekt av östrogenbehandling på befintlig kranskärlssjukdom inte föreligger och att underlaget för bedömning avseende en eventuell primärpreventiv effekt var begränsat [5].

Det påpekades att studier avseende effekten av naturligt östrogen, dvs betaöstradiol, i förebyggande avsikt för att motverka hjärtinfarkt och slaganfall inte fanns. Detta är av stor vikt, då behandlingstraditionen i Europa till stor del bygger på användning av sådana preparat. Vidare påpekades behovet av fördjupade studier av östrogenets verkningsmekanismer.

### Lågt ställda förväntningar

Mot bakgrund av fynden i HERS-studien och de tidigare redovisade synpunkterna avseende validiteten i de epidemiologiska studierna var åtminstone hos undertecknad förväntningarna på WHI-studien, som använde samma preparat och administrationssätt som i HERS-studien, mycket lågt ställda. Den nu rapporterade delen av WHI [8] var den arm som studerade effekten av 0,625 mg konjugerat östrogen plus 2,5 mg MPA eller placebo hos 16 608 postmenopausala kvinnor i åldrarna 50–79 år. Den primära utfallsvariabeln var kombinationen insjuknande i icke dödlig hjärtinfarkt eller kranskärlsdöd.

Studien var planerad att pågå i 8,5 år men bröts den 31 maj i år efter en medeluppföljningstid på 5,2 år vad avser den ovan angivna armen på grund av en signifikant ökad risk för bröstcancer. Vad avser hjärt-kärlsjuklighet noterades en ökning i den aktivt behandlade gruppen, med en relativ risk på 1,29 (1,02–1,63) baserad på 286 händelser. Större delen av det ökade antalet händelser var icke dödlig hjärtinfarkt. Varken total mortalitet eller total cancermortalitet påverkades under studien! Detta medför att en första uppskattning av graden av selektionsbias i de tidigare refererade epidemiologiska studi-



FOTO: SUPERSTOCK/GREATSHOTS

*Det finns i dagens läge en överväldigande mängd fynd som visar östrogenbehandlingens positiva effekter på ateromatosen. Då ateromatosen är en av huvudkomponenterna i vår tids dominerande dödliga folksjukdom finns det all anledning att intensifiera studier av östrogenets effekter för att kunna identifiera vad som gör att åtminstone konjugerat östrogen »inte fungerar« som profylax mot hjärt-kärlsjukdom.*

*Bilden, »Heart Afire«, är ett verk av Gayle Ray.*

erna, som också baseras framför allt på användning av konjugerade östrogener, har kunnat göras. Slutsatsen blir att de kvinnor som behandlades med östrogen i dessa epidemiologiska studier var en väsentligt friskare population än de kvinnor som inte behandlades.

## Aterotrombos och mekanistiska effekter

Östrogenets effekter på olika patofysiologiska mekanismer anges ofta ha effekter som borde medföra minskad risk för hjärt-kärlhändelser. Jag tror att en del av den uppfattningen grundar sig på en något statisk syn på processerna bakom sådana händelser. Med dagens kunskap kan man urskilja åtminstone tre huvudlinjer avseende vad man idag benämner den aterotrombotiska sjukdomen:

- Den ena är *den klassiska fokuseringen på ateromatosen*, åderförfettningen, som är en process över många år – från begynnande ackumulering av skumceller subintimalt, »fatty streaks«, till fullt utvecklade komplexa plack, ibland med en försnävning av kärllumen.

- Den andra huvudlinjen är *den trombotiska processen*, som har ett mycket snabbt förlopp, oftast föregången av en ruptur i kärlväggen med aktivering av koagulation och blodplättar. Denna del av den aterotrombotiska processen fick sina första tydliga belägg i de konstanta fynden av kärlväggsruptur på platsen för trombos vid sektionsstudier efter död i hjärtinfarkt [9], respektive fynd av trombos vid direkt inspektion i kranskärl (angiografi) [10], såväl hos patienter med instabil kranskärlssjukdom som hos dem med infarkt. En aktivering av blodplättsaggregering in vivo kunde konstateras [11], och en era med konstanta och stora framgångar med att motverka blodplättsaggregering med acetylsalicylsyra vid olika instabila kranskärlstillstånd inleddes [12, 13]. Detta, tillsammans med blodproppsupplösning, trombolys, har varit i fokus i den snabba utvecklingen och förbättringen av kranskärlsjukvården det senaste decenniet [13].

Vi har alltså att göra med åtminstone två huvudprocesser med mycket olika tidsperspektiv i den aterotrombotiska entiteten: den relativt långsamt framskridande ateromatosen och den snabbt förlöpande proppbildningen.

- På senare år har också belägg ackumulerats för en tredje huvudprocess i aterotrombosens patofysiologi, nämligen *aktivering av den inflammatoriska processen*. Man har noterat en förhöjning och prognostisk betydelse av bioinflammatoriska markörer vid kranskärlssjukdomen, där framför allt förhöjning av den akuta fasreaktanten C-reaktivt protein (CRP) har noterats [14].

## Vilka slutsatser kan dras?

Vad har då detta för betydelse för förståelsen av östrogenbehandlingens effekter på hjärt-kärlsystemet? När det gäller den ateromatösa processen synes bilden vara entydig, med ett antal rimligen »nyttiga« effekter på ett flertal processer, bl a lipidsättningen, med sänkta nivåer av »low density lipoprotein« (LDL)-kolesterol [15], lipoprotein (a) [16] och förhöjda nivåer av »high density lipoprotein« (HDL)-kolesterol [15].

När det däremot gäller den trombotiska processen är det genomgående så att i stort sett alla studier av tillräcklig storlek med orala östrogenpreparat visar en viss förhöjning av venös trombosjukdom [5]. Denna bild är nu entydig även när det gäller postmenopausal östrogenbehandling, med en riskökning på två till tre gånger, även om den totala incidensen är låg. Denna ökade trombogenitet har bl a relaterats till en förhöjning av vissa koagulationsfaktorer, rimligen beroende på

en induktion av bildningen av dessa vid den första passagen genom levern av orala östrogenpreparationer. Man kan då nämna att man hos män med prostatacancer som fått tidigare orala östrogenbehandlingar – dock i väsentligt mycket högre doser än de aktuella doserna vid behandling av kvinnor efter menopausen – fått en kraftig stegring av faktor VII som kunnat relateras till en mycket påtaglig ökning av hjärt-kärlsjuklighet. Vid tillförsel av parenteralt östrogen kan man undvika denna faktor VII-stegring. Därvid har en nyligen publicerad skandinavisk studie visat att den tidigare förhöjda hjärt-kärlmortaliteten inte längre är märkbar vid östrogenbehandling av prostatacancer [17]. Det är rimligt att anta att även låga doser av östrogen, som de som används postmenopausalt, har ett ogynnsamt inflytande på den trombotiska komponenten.

Vad avser inflammation har man nu i ett antal studier noterat stegrade CRP-nivåer vid östrogenbehandling som möjligen skulle indikera en ökad inflammatorisk aktivitet och därigenom ett tänkbart ogynnsamt inflytande på t ex kranskärlssjukdom. I en delstudie nyligen till WHI rapporteras en förhöjning av CRP och oberoende prognostisk information avseende risken för hjärt-kärlhändelser för såväl CRP som interleukin 6 (IL-6). Östrogenbehandlingen i sig hade mindre betydelse för att förutsäga hjärt-kärlhändelse [18]. Förhöjda nivåer av metalloproteinaser vid östrogenbehandling har också noterats [19]. Detta skulle teoretiskt kunna medföra att ateromatösa plack blir instabila.

## Gynnsamt och ogynnsamt inflytande

Sammanfattningsvis finns det hållpunkter för ett gynnsamt inflytande på den »långsamma« ateromatosen – även exemplifierat i djurförsök – och ett tänkbart ogynnsamt inflytande på de »snabba« förloppen vid trombos. Finns det då några belägg i de kliniska studierna för detta? HERS-studien rapporterade en tidstrend med ett relativt sett större antal händelser i början av studien än i den senare delen [6], vilket skulle kunna antyda en påverkan på mekanismer med olika tidsförlopp. Studier av kurvorna i WHI-studien [8] motsäger inte en sådan tolkning.

Det är av vikt att påpeka att majoriteten av såväl observationsstudier som de två refererade randomiserade studierna är gjorda med konjugerade östrogener. Dessa preparat är de dominerande i USA och innehåller inslag av artfrämmande östrogener eftersom de framställts ur urin från dräktiga ston. Det s k naturliga östrogenet, betaöstradiol, som dominerar i vår behandlingspraxis, saknar tyvärr sin randomiserade studie. Det finns också skäl att påpeka att kvinnor i de aktuella åldrarna rimligen har viss grad av befintlig hjärt-kärlsjukdom – ateromatös – även om man varken har eller har haft symtom tydande på angina eller hjärtinfarkt.

Studierna innebär således en inte obetydlig förekomst av ateromatös hos de behandlade kvinnorna, trots att de benämns primärpreventiva. Befintlig litteratur talar för att kvinnor som genomgått tidig menopaus med vid den tidpunkten rimligen måttlig ateromatös på grund av kirurgi – ooforektomi – får en klart ökad risk för hjärt-kärlsjukdom än kvinnor med bibehållen ovariefunktion. Det är därför av stor vikt att understryka att denna grupp kvinnor från hjärt-kärlsynpunkt bör behandlas med östrogen.

## Konklusion

Fynden vid HERS- och WHI-studierna kan sägas ha löst frågeställningen om hur stor del av den tidigare påstådda reduktionen i hjärt-kärlsjuklighet vid behandling med konjugerat östrogen i kombinationsbehandling som berodde på den mycket tydliga selektionsbias som förelåg i studierna; huvuddelen av den angivna reduktionen i hjärt-kärlsjuklighet berodde på denna. De randomiserade studierna visar med önskvärd

tydlighet sin förmåga att undvika bias, också nödvändigheten av sådana studier för att få en helhetsbild av vad olika identifierade mekanistiska fynd har för betydelse för patienten. Fynden avseende hjärt-kärlsjuklighet i WHI-studien ändrar på intet sätt slutsatserna i SBU-rapporten avseende hjärt-kärlsjuklighet utan klargör i stället graden av selektionsbias i de tidigare redovisade observationsstudierna.

### Framtid

Det finns i dagens läge en överväldigande mängd fynd som visar östrogenbehandlingens positiva effekter på ateroskleroos-utvecklingen. Då ateroskleroos är en av huvudkomponenterna i vår tids dominerande dödliga folksjukdom finns det all anledning att intensifiera studier av östrogenets effekter för att kunna identifiera vad som gör att åtminstone konjugerat östrogen »inte fungerar« som profylax mot hjärt-kärlsjukdom. Som framgår av ovanstående korta redogörelse bör ansträngningar fokusera på bl a att studera östrogena substansers olika effekter på blodproppsbildning, i synnerhet möjligheterna att undvika ogynnsamma effekter på t ex koagulation. Tänkbara sätt att åstadkomma detta är substansmodifiering, vävnadsspecificitet, administreringsätt, gestagen- och androgenkomponenter. De nyligen från Sverige rapporterade fynden av en andra östrogenreceptor bör också bli föremål för studier [20].

Det är uppenbarligen av stor vikt att östrogenets effekter ytterligare kartläggs, då de för kvinnan berör såväl livskvalitet som inverkan på morbiditet och mortalitet i de stora folksjukdomarna.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. von Schoultz B. Friska symtomfria kvinnor behöver inte hormonbehandling profylaktiskt. Riskerna överväger nyttan; stor USA-studie avbruten i förtid. *Läkartidningen* 2002;99(34):3276-8.
2. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20(1):47-63.
3. Behandling med östrogen. Rapport nr 131. Stockholm: SBU; 1996.
4. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117(12):1016-37.
5. Behandling med östrogen. Rapport nr 159. Stockholm: SBU; 2002.
6. 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(7):605-13.
7. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9.
8. 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(3):321-33.
9. Davies MJ, Thomas T. The pathological basis and microanatomy of occlusive thrombus formation in human coronary arteries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981;294(1072):225-9.
10. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991;337(8745):809-12.
11. Henriksson P, Edhag O, Edlund A, Jansson B, Lantz B, Nyqvist O, et al. A role for platelets in the process of infarct extension? *N Engl J Med* 1985;313(26):1660-1.
12. Nyman I, Larsson H, Wallentin L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Lancet* 1992;340(8818):497-501.
13. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
14. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
15. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Lipoproteins during oral and cutaneous administration of oestradiol-17 beta to menopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;101(4):597-602.
16. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal regulation of serum Lp (a) levels. Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992; 89(4): 1166-71.
17. Hedlund PO, Henriksson P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology* 2000;55(3):328-33.
18. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288(8):980-7.
19. Wingrove CS, Garr E, Godsland IF, Stevenson JC. 17beta-oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406(2):169-74.
20. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(12):5925-30.