

Kranskärslssjukdom i ett befolkningsurval

– SBUs undersökning om indikation för ingrepp

Denna undersökning, som reflekterar omhändertagande av kvinnor med bröstsmärtor i hela landet, visar inte något som antyder att kvinnor skulle ha blivit diskriminerade i förhållande till män. Det skriver Lars Werkö apropå diskussionen om omhändertagandet av kvinnor med bröstsmärtor som tecken på hjärtsjukdom.

Den aktuella diskussionen om bröstsmärtor hos kvinnor som tecken på hjärtsjukdom baserar sig i stor utsträckning på tyckande. Läkartidningen har tidigare varit med om att vinkla frågan [1]. Det kan därför vara motiverat att presentera några siffror från en grupp patienter som kan anses representera förhållandena i Sverige under 1990-talet. SBU genomförde då en kvalificerad studie av hur indikationer för kranskärls-ingrepp tillämpades på de svenska toraxkirurgiska klinikerna [2]. Den metod som användes var den av Rand Corporation angivna om »appropriateness» med en kvalificerad panel om tio specialister inom fältet som bedömde de åtgärder som rekommenderats.

Samtliga patienter som bedömdes för eventuellt kranskärls-ingrepp vid landets kliniker (utom Örebro, som inte ville delta) under en tremånadersperiod 1993–1994 ingick i materialet. Det fullständiga tillvägagångssättet, deltagare

i panelen och andra detaljer finns i rapporter från SBU och åtföljande publikationer i internationell litteratur [2].

De patienter som deltog har följts i minst fem år med intervjuer och registerdata. Skillnader mellan män och kvinnor analyserades preliminärt men har inte publicerats tidigare. Som underlag för bedömning om kvinnor har annorlunda sjukdom än män, respektive blir sämre behandlade än män, presenteras i tabellform (Tabell I och II) de resultat som kan vara av intresse. Utrymmet medger inte en fullständig analys av detta viktiga problem i förhållande till föreliggande litteratur, men siffrorna kan i sig ge svar på de frågor som ställs i den aktuella debatten.

Resultat. Den grupp som studerades bestod av 774 kvinnor och 1 923 män, sammanlagt 2 697 individer, dvs 29 procent kvinnor. I detta material är kvinnorna obetydligt äldre än männen och har något längre sjukhistoria (bedömt efter antal vårdtillfällen på sjukhus) än männen innan de utreddes för eventuellt ingrepp.

Patienterna kan indelas i fyra grupper – de som utsattes för kirurgi på kranskärlet

TABELL I. Vid bedömning för eventuellt ingrepp. A III/IV = funktionsgrupp enligt American Heart Association; Prior MI = tidigare hjärtinfarkt; V pos stress T = uttalade förändringar vid arbets-EKG; C = kongestiv. Vårdtillfällen beräknade från Socialstyrelsens register över sjukhusvård, uträknat per patient.

	CABG	PCI	MED +	MED utan
<i>Kvinnor, n (%)</i>	289 (37)	179 (23)	63 (9)	243 (31)
Ålder, år	67,1	62,6	64,5	58,5
A III/IV, %	77,5	67,0	46,0	45,3
Prior MI, n	47,4	33,0	47,6	15,2
Diabetes, n	18,3	17,9	15,9	8,2
Hypertoni, n	50,5	37,4	41,3	27,6
V pos stress T, n	69,9	58,8	47,2	39,3
C hjärtsvikt, n	13,5	6,7	19,0	7,0
Vårdtillfällen, före/pat	1,93	1,98	2,37	1,78
<i>Män, n (%)</i>	1 050 (55)	490 (25)	180 (9)	203 (11)
Ålder, år	64,1	59,3	61,7	55,5
A III/IV, %	61,3	63,7	40,0	36,5
Prior MI, n	53,0	42,2	56,7	18,2
Diabetes, n	16,2	11,8	17,8	8,9
Hypertoni, n	36,0	31,0	37,2	27,6
V pos stress T, n	70,9	60,3	59,5	35,4
C hjärtsvikt, n	11,6	8,0	20,0	16,3
Vårdtillfällen, före/pat	1,54	1,74	1,99	2,61

TABELL II. Fem år efter bedömning. AMI = acute myocardial infarction; IHD = ischemisk hjärtsjukdom; CHF = congestive heart failure. Vårdtillfällen beräknade från Socialstyrelsens register över sjukhusvård, uträknat per patient.

	CABG	PCI	MED +	MED utan
<i>Kvinnor, n (%)</i>	289 (37)	179 (23)	63 (9)	243 (31)
Mortalitet, 5 år, %	12,8	10,6	25,4	3,7
Vårdtillfällen, efter/pat	3,22	3,55	2,43	1,24
AMI, IHD, CHF, %	55,5	66,5	43,2	23,8
PCI, n	20	27	2	2
CABG, n	6	55	2	0
Cancer, %	0,05	0,03	0,06	0,05
Mycket nöjd	54,0	45,8	45,2	36,5
<i>Män, n (%)</i>	1 050 (55)	490 (25)	180 (9)	203 (11)
Mortalitet, 5 år, %	12,2	5,7	22,8	8,4
Vårdtillfällen, efter/pat	3,02	2,89	2,09	2,04
AMI, IHD, CHF, %	54,4	67,6	53,4	24,1
PCI, n	64	59	3	25
CABG, n	21	113	16	7
Cancer, %	0,05	0,06	0,11	0,07
Mycket nöjd	61,9	59,5	52,8	43,3



LARS WERKÖ
professor, Stockholm

(CABG), de som fick kranskärlen vidgade med ballong (PCI) samt de som anvisades fortsatt medicinsk behandling.

De senare var dels sådana som hade förändringar som inte ansågs tillgängliga för ingrepp eller hade sådan komorbiditet som utgjorde kontraindikation (MED +), dels sådana som inte hade signifikanta förändringar i kranskärlen (<50 procent förträngning, MED utan).

Det är de senare två grupperna som är mest intressanta. De hade så typiska sjukhistorier och kliniska fynd att ingrepp hade övervägts men avvisats. Detta förekom hos 689 patienter (25,5 procent), varav 383 män (20 procent) och 306 kvinnor (40 procent).

Gruppen med kranskärlsförändringar som hänvisades till medicinsk behandling var 9 procent av såväl kvinnor som män. I allmänhet avvisades ingrepp på grund av komorbiditet eller därför att tillståndet knappast skulle förbättras med ingrepp. Denna grupp hade en femårs mortalitet på 25,4 procent hos kvinnorna, 22,8 procent hos männen.

Gruppen utan signifikanta förändringar i kranskärlen innehöll 243 kvinnor (31 procent), 203 män (11 procent). Männen utan kranskärlsförändringar hade en femårs mortalitet på 8,4 procent, kvinnorna 3,7 procent. I övrigt hänvisas till tabellerna.

Det kan konstateras att gruppen som inte hade signifikanta kärlförändringar var minst nöjd med vården vid femårsuppföljningen, både i fråga om kvinnor och män.

I hela den undersökta gruppen var andelen kvinnor 29 procent. Denna fördelning motsvarar vad man tidigare funnit i dödsorsaksstatistik [3]. Denna undersökning, som reflekterar omhändertagande av kvinnor med bröstsmärtor i hela landet, visar inte något som antyder att kvinnor skulle ha blivit diskri-

minerade i förhållande till män.

Uppföljningen av dem som följts med fortsatt medicinsk behandling efter det att man konstaterat att de inte har sådana kärlförändringar att dessa skulle kunna förklara symtomen visar på nödvändigheten av att analysera denna typ av patienter mer ingående. Det måste då göras med undvikande av de klichéer som förekommer i många uttalanden i den aktuella debatten.

Kvinnorna i denna grupp var något äldre än männen (58,5 vs 55,5 år). I övrigt förelåg det inte någon skillnad mellan män och kvinnor utom i fråga om förekomst av hjärtsvikt respektive sänkt ejektionsfraktion (under 50 procent), där fler män hade svikt (16,3 vs 7,0 procent).

Fler kvinnor angav uttalad angina före utvärderingen, medan arbetsprov inte visade någon skillnad. Inte heller skilde sig frekvensen hypertoni mellan könen. Det förelåg stor variation mellan landets sjukvårdsregioner i fråga om frekvensen kvinnor i denna grupp – i Norra regionen förekom 60,8 procent kvinnor, medan i Sydöstra endast 35,7 procent var kvinnor. De övriga regionerna låg däremellan.

Det finns varken utrymme eller anledning att redovisa den omfattande litteraturen rörande hjärtbesvär hos kvinnor. Redan tidigt togs detta problem upp, vilket ett symposium i Edinburgh 1984 visar [4].

I den undersökning som under 1990-talet gjordes i Stockholm av akut hjärtinfarkt eller instabil angina hos medelålders kvinnor, KOK (Kvinnor Och Kranskärl-studien) visade det sig att mellan en tredjedel och en fjärdedel saknade sådana förändringar i kranskärlen som kunde förklara deras symtom. Vidare analys av dessa kvinnor visade på flera psykosociala faktorer som bakgrund till deras symtom. I analysen har dock så stor del av ursprungsmate-

rialet uteslutits att resultaten kan diskuteras [5].

REFERENSER

1. Björkelund C, Bengtsson C, Schenck-Gustafsson K, Swahn E. Hantering av hjärt-kärlsjukdom präglas av manligt perspektiv. Läkartidningen. 2001;98:3314-8.
2. Bernstein SJ, Brorsson B, Åberg T, Emanuelsson H, Brook RH, Werkö L, on behalf of the SECOR/SBU project group: Appropriateness of referral of coronary angiography patients in Sweden. Heart. 1999;81:470-7.

3. Tibblin G, Vedin A, Wilhelmsson C, Werkö L. Hjärtinfarktdödligheten i Sverige 1951-1968. Läkartidningen. 1970;67:4125-35.

4. Oliver MF, Vedin A, Wilhelmsson C, editors. Myocardial infarction in women. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.

5. Wang HK, Leineweber C, Kirkeeide R, Svane B, Schenck-Gustafsson K, Theorell T, et al. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiographic Study. J Int Med. 2007; 261:245-54.

REPLIK:

Olika former av stress har betydelse för hjärthändelser

Jag kan hålla med om att resultatet av substudien om progress av ateroskleros i KOK (Kvinnor Och Kranskärl-studien) snarare får betraktas som hypotesgenererande. Dock har vi både i den och i uppföljningsstudier sett att olika former av stress har betydelse för hjärthändelser, svarar Karin Schenck-Gustafsson.

Redan år 1761 beskrev den italienske läkaren Morgagni i sin bok »De sedibus et causis morborum« en kvinna med angina pectoris. Hon var 42 år och dog plötsligt efter det att hon under lång tid haft attacker av obehagskänsla i övre bröstkorgen med utstrålning ut i vänster arm och extrem andfäddhet vid minsta fysiska ansträngning. Besvären försvann helt i vila.

Då ansågs det vara kuriosas att en kvinna kunde drabbas

av hjärt-kärlsjukdom. Numera vet vi att det är den vanligaste dödsorsaken för både män och kvinnor, även i Sverige.

Vi har även vetat länge att betydligt fler män än kvinnor drabbas i de yngre åldrarna. Kvinnor får av hittills okänd anledning sin hjärtinfarkt fem-tio år senare i livet. Oftast är de över 65 år och har flera andra sjukdomar. Europeiska riskvärderingsinstrumentet gäller för personer under 65 år.

Kvinnor får alltså ateroskleros långt senare än män, vilket visar sig i moderna studier av akut koronart syndrom (AKS) och hjärtinfarkt, där kvinnor har färre stenoser och ateromatos. Detta medför naturligt att de i mindre utsträckning behöver bypass-



KARIN SCHENCK-GUSTAFSSON
professor i kardiologi, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Solna; chef för Centrum för genusmedicin, Karolinska institutet

kirurgi (CABG) och ballongvidning (PCI).

I de äldre CABG-studierna ingick knappt några kvinnor. I Sverige utförs 25 procent av alla CABG och 30 procent av alla PCI på kvinnor, vilket därför kan vara adekvata siffror. Det förutsätter förstås en könsneutral behandling efter det att koronarangiografin är utförd. Att så är fallet i USA vet vi redan efter en stor amerikansk genomgång [1].

Häromveckan visade återigen en av EuroHeart-survey-studierna på könsskillnader i utredning och behandling, nu vid hjärtsvikt [2, 3]. Redan i början av 1990-talet uppmärksammades detta av National Institutes of Health (NIH) i USA, vilket bl a resulterade i rekommendationer från det amerikanska läkemedelsverket (Food and Drug Administration, FDA) angående inklusion av adekvat antal manliga och kvinnliga patienter liksom försöksdjur i studier.

Det ledde även till att American Heart Association (AHA) och American College of Cardiology (ACC) kom med speciella rekommendationer om hjärt-kärlprevention för kvinnor [4]. AHA/ACC (numera World Heart Federation) driver därför sedan många år en stor kvinnohjärtkampanj, »Go Red for Women». European Society of Cardiology (ESC) tog över kampanjen till Europa [5], som i Sverige drivs i samarbete mellan Svenska cardiologföreningen, 1,6-miljonerklubben och Hjärt-Lung-fonden sedan 2006.

Jag reagerade på en fallbeskrivning i New England Journal of Medicine i mitten på 1980-talet. En kvinna på 40 år hade kommit in till ett amerikanskt sjukhus med alla tecken på akut hjärtinfarkt; hon hade de klassiska bröstsmärtorna och EKG-förändringarna. Dessutom hade hon mens. Just då hade trombolys börjat användas, och den kvinnliga patienten uppfyllde

alla kriterierna. Men hon hade ju mens. Kunde man ge trombolys till en kvinna med menstruationsblödningar? Man ringde till läkemedelsverket och frågade, men där visste man inte. Man kontaktade det läkemedelsbolag som framställt produkten, där visste man inte heller – man hade inte tänkt på att kvinnor med mens kunde få hjärtinfarkt. Så kvinnan fick inte den senaste, finaste behandlingen. Numera vet man att trombolys även kan ges till kvinnor med mens.

Man vet dock också att speciellt äldre kvinnor får mera blödningskomplikationer av all blodförtunning vi ger dem i samband med hjärtinfarkten [6]. Sedan lång tid har man diskuterat internationellt både varför kvinnor generellt rapporterar fler biverkningar än män [7] och genusaspekter på farmakologisk behandling [8, 9].

Stockholm Female Coronary Risk Study är en delvis NIH-finansierad fall-kontrollstudie där 600 kvinnor inkluderades mellan 1991 och 1994. Hälften hade just vårdats för en ischemisk hjärthändelse, vanligtvis hjärtinfarkt, på någon hjärtintensivavdelning i Stockholm, hälften var åldersmatchade kontroller. Anledningen till studien var den brist på kunskap om kvinnlig koronarsjukdom som framkom i slutet av 1980-talet. Prospektiva 5- och 10-årsuppföljningar har gjorts och görs fortfarande, och studien har genererat ett flertal publikationer och doktorander.

De flesta patienterna angiograferades, och i en substudie gjorde vi även två kvantitativa koronarangiografier (QCA) med omkring två års mellanrum för att följa progress av aterosklerosen. Av resursskäl kunde vi tyvärr inte göra flera QCA. Därför håller jag med om att resultatet snarare får betraktas som hypotesgenererande.

Dock har vi sett både i fallkontrollstudien och i uppföljningsstudierna att olika for-

mer av stress har betydelse när det gäller hjärthändelser [10, 11].

Betydelsen av normala kranskärl hos kvinnor med hjärtinfarkt har under de senaste åren diskuterats intensivt [12] och nyligen i LT [13].

REFERENSER

1. Azavedo A. Gender difference in heart failure. *Heart*. 2008;94:264-5.
2. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJ, Follath F, Boersma E, Simoons ML, et al. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. *Heart*. 2008;94:e10.
3. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP, et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93.
4. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:505-11.
5. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1585-95.
6. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:425-38.
7. Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Circulation*. 2000;284:3008-14.
8. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*. 2000;21:1072-80.
9. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with »normal« coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477-84.
10. Skeppholm M, Agewall S, Ljungman P, Daniel M, Eriksson M, Hofman-Bang C, et al. Hjärtinfarkt med normala kranskärl vanligt hos kvinnor. MINCA – speciell form av hjärtinfarkt. *Läkartidningen*. 2007;104:2586-8.

Antioxidanter och makuladegeneration

■ Anders Hansen, som i LT ofta förtjänstfullt refererar vetenskapliga artiklar från internationella tidskrifter, har i 46/2007 (sidan 3445) [1] refererat en artikel i BMJ (2007;335:755-62) [2] – en metaanalys beträffande effekten av antioxidanter som profylax mot åldersrelaterad makuladegeneration (AMD). Han framför då att antioxidanter inte utgör något skydd mot makuladegeneration. Detta är emellertid en sanning med modifikation.

Vad metaanalysen visade är att antioxidanter inte skyddade mot tidig AMD, dvs drusenmakulopati, där patienterna fortfarande har normal eller relativt god synskärpa. Däremot har en stor randomiserad och placebokontrollerad studie i USA på 3 600 patienter under ca 6 år (AREDS-studien) övertygande visat att antioxidanter i kombination med zink reducerade risken för progress till sen AMD, dvs våt AMD med korioidal kärlnybildning eller torr geografisk atrofi, i båda fallen med påtagligt nedsatt synskärpa, med 25 procent. Detta är refererat i artikeln i BMJ.

En liknande randomiserad och placebokontrollerad studie (AREDS II), där även lutein och zeaxantin (de gula makulapigmenten) testas, pågår. Båda AREDS-studierna är samarbetsprojekt med National Eye Institute i USA.

Sven Erik Nilsson
professor emeritus,
avdelningen för oftalmologi,
Linköpings universitet
nilsson.s.e@telia.com

Christina Frennesson
docent, överläkare,
Universitetssjukhuset i Linköping

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>