

**Øger postmenopausal hormonterapi
af en kvinde med tidligere AMI
hendes risiko for et nyt AMI,
kardiovaskulær død
eller død uanset årsag?**

Forskningstrænings opgave

4. marts 2015.

Udarbejdet af:

Marie Geday

Karina L Engkjær Christensen

Vejleder: Flemming Bro

Indholdsfortegnelse:

Introduktion	s. 3
Baggrund	s. 3
WHI's studierne	s. 3
Klinisk problemstilling	s. 4
Metode	s. 5
Resultat	s. 6
Reference tabel nr. 1	s. 6
Reference tabel nr. 2	s. 8
Reference tabel nr. 4	s. 10
Reference tabel nr. 5	s. 11
Reference tabel nr. 8	s. 13
Reference tabel nr. 9	s. 14
Reference tabel nr. 10	s. 16
Diskussion	s. 18
DSOG guidelines	s. 20
IRF guidelines	s. 20
Konklusion	s. 21
Referenceliste	s. 22

Introduktion

Baggrund

I de senere år har der hersket en del uklarhed omkring eventuelle farer og fordele ved at behandle klimakterielle gener med hormonterapi (HT).

HT som forebyggende behandling mod kardio-vaskulær sygdom (CVD) var almindeligt anbefalet frem til sidst i 1990'erne, fordi man i flere observationelle studier havde påvist en hjertebeskyttende effekt¹ og omkring årtusindeskiftet var op mod 40% af amerikanske, postmenopausale kvinder i hormonbehandling - primært med konjugeret østrogen (CEE) i kombination med medroxyprogesteron acetat (MPA)².

HERS (Heart and Estrogen Replacement Study), hvor 2763 kvinder med kendt hjerte-karsygdom blev randomiseret til HT eller placebo blev offentliggjort i 1998 og viste ingen forskel de primære effektmål; død eller AMI³.

I 2001 blev WHI (Womens Health Initiative) studiet - med deltagelse af 93 676 postmenopausale, Amerikanske kvinder- stoppet i utide, da man fandt en øget risiko for sygdom i koronar-karrene hos kvinder i gruppen, der fik kombinationsbehandling med CCE og MPA. Disse havde også en øget risiko for invasiv brystkræft, apopleksi, lungeembolie og demens^{2,1}. I gruppen af hysterektomerede kvinder, som kun modtog CCE som HT, kunne man ingen effekt påvise i f.ht. CVD⁴.

Afsløringerne i og afbrydelsen af WHI-studiet førte til en mere restriktiv brug af HT og især blev det ikke længere anbefalet som forebyggende behandling mod hjerte-kar-sygdom⁵.

AMI er den hyppigst dødsårsag blandt kvinder (ca. 1/ 1000 per år blandt kvinder i alderen 50-54 år), efterfulgt af cancer og apopleksi. De hyppigste arterielle lidelser er angina pectoris og akut myokardieinfarkt, ofte som følge af generaliseret arteriosklerose³.

WHI-studierne⁶

WHI-studierne skulle belyse fordele og risici ved HT som forebyggelse mod kronisk sygdom hos primært raske, postmenopausale kvinder. Ved studiets påbegyndelse, var indikationen for HT-behandling primært klimakterie-gener, men der var en tendens til at tro, at HT kunne forebygge flere aldersrelaterede, kroniske sygdomme som CVD og demens.

WHI bestod af et observationelt studium (WHI-OS) og et todelt case-control-studium (WHI-CT). WHI-OS danner base for studie reference nr. 5. Her rekrutteredes 93 676 kvinder (med eller uden uterus) på 40 forskellige amerikanske klinikker fra september 1994-1998. De var på klinikken ved indrulleringen og efter 3 år og hvert år udfyldte de et spørgeskema vedrørende HT-brug (type, dosis og administrationsvej) og sygdom. CVD blev bekræftet ved indhentning af journaloplysninger.

WHI-CT danner base for reference nr.2 og nr. 6. Her blev 27 347 kvinder i alderen 50-79 år fra de 40 klinikker randomiseret til CEE+MPA vs. placebo, hvis de havde uterus og til CEE alene vs. placebo, hvis de var hysterektomerede. Interventionsfasen med CEE+MPA blev afbrudt efter gennemsnitligt 5,6 år (4,8-6,5) i juli 2002 pga. en øget risiko for brystkræft og generelt et ugunstigt forhold mellem fordele og risici.

CEE alene blev stoppet i februar 2004 (gennemsnit 7,2 år) pga. øget risiko for STROKE som ikke blev opvejet af en nedsat risiko for CVD.

Offentliggørelsen af resultaterne fra WHI-CT medførte et holdningsskifte og har haft stor indflydelse på den videre (mangel på) forskning på området. Vores reference nr.7 var en af de studier, der blev afbrudt da de primære resultater kom.

Klinisk problemstilling

Denne opgaves forfattere har selv stået i situationer, hvor rådgivningen af patienter med klimakterielle gener har været vanskelig at give på et evidensbaseret grundlag.

Nogle af disse kvinder har tidligere haft AMI og hvis vi konfererer med DSOG guidelines eller pro.medicin.dk⁷, er dette en kontraindikation mod HT.

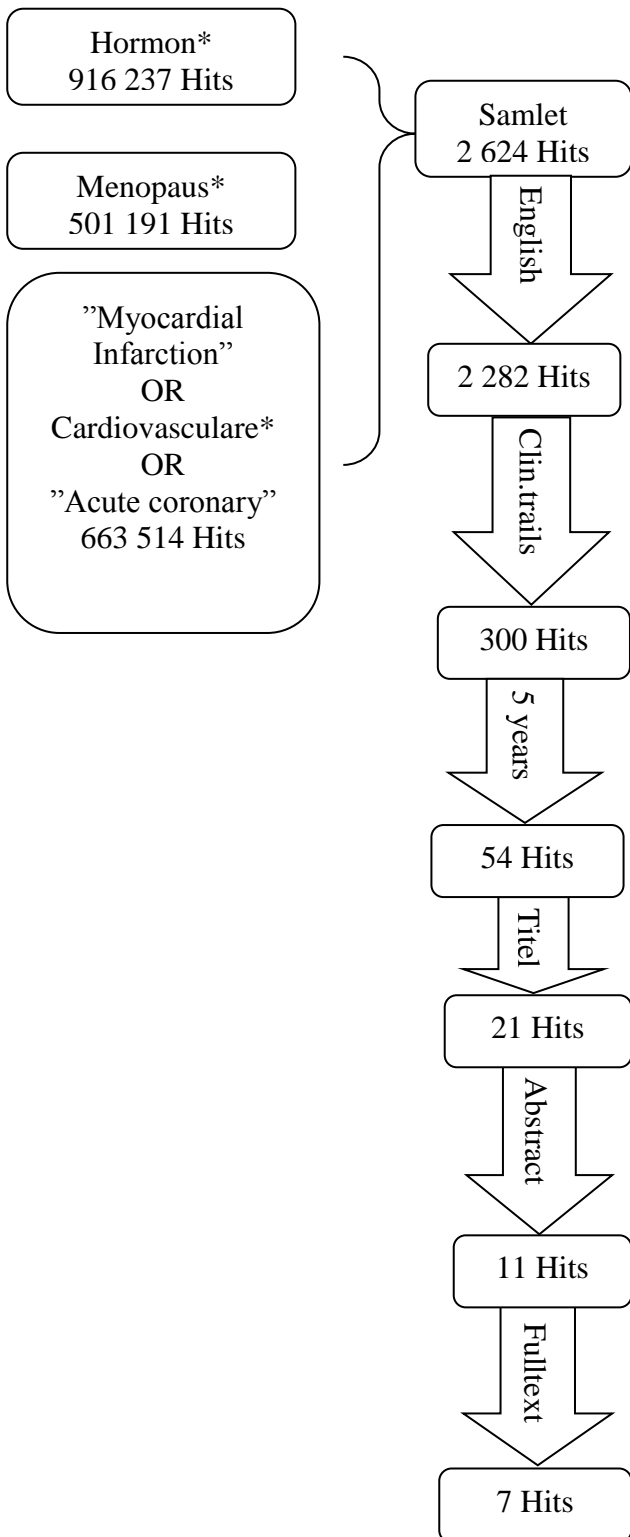
I denne opgaver har vi valgt at fokusere på HT af patienter med tidligere AMI. Vi tager således ikke stilling til andre risici eller fordele ved HT ved f.eks. c. mammae, c. ovarie eller osteoporose.

Vores forskningsspørgsmål lyder derfor:

- Øger postmenopausal HT af en kvinde med tidligere AMI hendes risiko for et nyt AMI, kardio-vaskulær død eller død uanset årsag?

Metode

Figur 1.



Vores oprindelige population var kvinder med klimakterielle klager, som tidligere havde haft et AMI.

I forbindelse med materiale søgningen til denne opgave, stod det ret hurtigt klart, at langt de fleste undersøgelser baserer sig på raske kvinder og derfor ekskludrer kvinder med tidligere hjerte-kar sygdom. Derfor har vi været nødsaget til at modificere populationen til også at indbefatte raske kvinder.

Vi har søgt på Pub Med med søge-ordene *hormon** and *menopaus** and *cardiovascular** or *"myocardial infarction"* or *"acute coronary"*. Se fig 1.

Uden filter nåede vi her op på 2624 hits. Herefter pålagde vi filtre i form af *"english"*, *"clinical trials"* og *"5 years"*, hvor ved antallet artikler blev reduceret til 54.

De 54 artikler blev herefter sorteret på overskrifter, i det vi brugte som kriterium, at de skulle vedrøre østrogen, postmenopausal, "hjertesygdom og i øvrigt raske" og mennesker.

Vi stod tilbage med 21 artikler, der blev sorteret på abstracts og vi endte med at indhente de 11 i fulltext til gennemlæsning. Vi fandt 7 artikler relevante for vores opgave. De 7 artikler er resumeret i tabelform.

Resultat

Se tabeller nedenfor:

Reference 1	Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study (BMJ 2012)
Effektmål	Har kvinder i HT behandling, der ophører med denne efter et AMI, lavere risiko for nyt infarkt, kardio-vaskulær død eller død uanset årsag 30-360 dage efter udskrivelse, sammenlignet med de kvinder, der vælger at forblive i HT behandling? Primært: <ul style="list-style-type: none">- Nyt infarkt- Kardio-vaskulær død- Død uanset årsag 30-360 dage efter udskrivelse
Population /N	33 534 kvinder fik et AMI, var over 40 år og overlevede 30 dage efter AMI. 3 322 kvinder var i HT behandling på AMI tidspunktet 954 fik systemisk østrogen 1100 fik systemisk østrogen med progesteron 977 fik vaginal østrogen 291 fik anden form for HT. Inklusionsperiode: 1997-2008
Metode	Retrospektiv observations studie baseret på national register søgning. Diagnose søgning/ Medicin udlevering/ Dødsårsagsregister.
Resultat	<u>Der blev fundet en ikke-signifikant tendens til:</u> Nedsat risiko for nyt infarkt ved ophør af: <ul style="list-style-type: none">- systemisk østrogen (HR 0,56 (95% CI: 0,28-1,11))- enhver HT (HR 0,90 (95% CI: 0,68-1,19)) Øget risiko for kardio-vaskulær død ved ophør af: <ul style="list-style-type: none">- systemisk østrogen (HR 1,39 (95% CI: 0,73-2,66))- vaginal østrogen (HR 1,15 (95% CI: 0,78-1,72))- enhver HT (HR 1,21 (95% CI: 0,90-1,62)) Øget risiko for død uanset årsag ved ophør af: <ul style="list-style-type: none">- systemisk østrogen (HR 1,17 (95% CI: 0,7-1,94))- vaginal østrogen (HR 1,31 (95% CI: 0,95-1,83))- enhver HT (HR 1,22 (95% CI: 0,97-1,53)) Det eneste signifikante resultat var nedsat risiko for nyt infarkt efter ophør med vaginalt østrogen (HR 0,54 (95% CI: 0,34-0,86)). Men disse kvinders baseline karakteristika var væsentligt anderledes end de andre kvinders og havde generelt højere incidens rater end kvinderne i de øvrige HT grupper.

	Konklusion: Der ses ikke øget eller nedsat risiko for et nyt infarkt eller død ved fortsat HT behandling efter AMI.
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> - Dansk undersøgelse - Stort studie, hele Danmark - Opdeling af hormon og administrations vej.
Svagthed	<ul style="list-style-type: none"> - Register sikkerhed - Confounders som f.eks. rygning er ikke medtaget - Det fremgår ikke hvornår behandlingen er op startet i forhold til menopausen. - Retrospektiv observations studie giver øget risiko for confounding ved valg af behandling

Reference 2	Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials (JAMA 2013)
Effektmål	At udrede fordele og risiko ved HT når denne tages som forebyggende behandling mod kardio-vaskulær sygdom hos hovedsageligt raske, postmenopausale kvinder. Primært: - Koronar-kars sygdom - Invasiv brystcancer Sekundært: - STROKE - Lunge emboli - Colorectal cancer - Endometrie cancer - Hoftebrud - Død
Population /N	27347 postmenopausale kvinder 50-79 år 16 608 med uterus randomiseret til CEE+MPA (8506) eller placebo (8102) 10 739 hysterektomerede randomiseret til CEE (5310) eller placebo (5429) Inklusionsperiode: 1993-1998
Metode	Opfølgning af WHI's prospektive randomiserede case/kontrol studier. 13 års opfølgning frem til år 2010. (Follow-up baseret på data fra 81,1% af de overlevende kvinder, som accepterede at indgå.) Resultaterne for de enkelte effektmål er efterfølgende stratificeret på alder og tid fra menopause tidspunktet.
Resultat	<u>Ad koronar-kar sygdom - analyse af interventionsfasen:</u> CEE+MPA: non-signifikant øget risiko (HR 1,18 (95% CI, 0,95-1,45)) p=0,13 CEE alene: non-signifikant reduceret risiko (HR 0,94 (95% CI, 0,78-1,14)) p=0,53 <u>Ad koronar-kar sygdom - analyse af kumulativ follow-up:</u> CEE+MPA: non-signifikant øget (HR 1,09 (95% CI, 0,96-1,24)) p=0,19 CEE alene: non-signifikant reduceret risiko (HR 0,94 (95% CI, 0,82-1,09)) p=0,43 <u>Stratificering:</u> Når tallene stratificeres efter aldersgrupper mht. koronar-kar sygdom ses en non-signifikant reduceret risiko hos den yngre (50-59 år), CEE-behandlede gruppe (HR 0,60 (95% CI: 0,35-1,04), med en p-værdi for denne trend på 0,08. Modsat ses hos de ældre kvinder og hos kvinder behandlede med CEE+MPA

	<p>ANALYSE AF UDVALGTE SEKUNDÆRE EFFEKTMÅL:</p> <p><u>Ad AMI - analyse af interventionsfasen:</u> CEE+MPA: non-signifikant øget risiko (HR 1,24 (95% CI: 0,98-1,56) p=0,07 CEE alene: neutral (HR 0,97 (95% CI: 0,79-1,21)) p=0,81</p> <p><u>Ad AMI - analyse af post-interventionsfasen og kumulativ follow-up:</u> CEE+MPA: non-signifikant øget risiko (HR 1,15 (95% CI: 0,99-1,34) p=0,06 CEE alene: neutral (HR 1,01 (95% CI: 0,86-1,19) p=0,9</p> <p><u>Stratificering:</u> Når tallene stratificeres efter alder ses en signifikant trend (p=0,02) for reduktion i risiko for AMI i den yngre gruppe, der får CEE alene. Trenden understreges yderligere i analysen af den kumulative follow-up med en p=0,007. Det samme ses ikke gruppen, der får CEE+MPA, hvor især den ældre gruppe fortsat har øget risiko for AMI.</p> <p>Konklusion: Det rekommanderes ikke at give HT som forebyggende behandling mod kronisk sygdom, men det kan bruges som symptomlindring hos udvalgte kvinder</p>
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> - Amerikanske kvinder er sammenlignelige med danske - Opfølgning af WHI studiet som er stort, veldefineret og bredt. - Randomiseret prospektivt case /kontrol studie
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> - De to gruppe er ikke helt sammenlignelige: De hysterektomerede kvinder var generelt længere fra menopause tidspunktet, med en ringere kardio-vaskulær profil og hyppigere ooferektomerede og derfor tidl. hormonbehandlede. - Studiet blev afbrudt før tid (CEE+MPA efter 5,6 år pga. øget risiko for brystcancer og kun CEE efter 7,2 år pga. øget risiko for STROKE og intet fund af reduceret kardio-vaskulær sygelighed)

Reference 4	Hormone replacement therapy among postmenopausal women presenting with acute myocardial infarction: Insights from the GUSTO-III trial (American Heart Journal 2010)
Effektmål	Sammenligning af postmenopausale kvinder indlagt med AMI: HT behandlede vs. ikke HT behandlede. Primært: - 30 dages mortalitet Sekundært: Var prospektivt defineret som: - Fravær af død eller invaliderende STROKE - Død eller ikke-fatal STROKE - Nyt infarkt - Hjertereinsufficiens - Død indenfor 24 respektive 48 timer - Død under indlæggelse
Population /N	4124 amerikanske kvinder indlagt med AMI 3791 postmenopausale 379 postmenopausale i HT Inklusionsperiode: 1995-1997
Metode	Observationelt prospektivt case /kontrol studie
Resultat	<u>De postmenopausale kvinderne som fik HT var:</u> - yngre (63 mod 70 år P<0,001) - rygere (44 mod 29 P<0,001) - havde tidligere karsygdom (P<0,05) <u>HT behandlede kvinder i forhold til ikke HT behandlede kvinder havde større risiko for at få:</u> - Nyt iskæmisk tilfælde (41,7% mod 31% P<0,001) - Asystoli (2,9% mod 6,6%P=0,005) 30 dages mortaliteten for de HT behandlede var signifikant lavere (6,1% mod 12,7% P<0,001) men efter justering for confounders var der ingen forskel mellem de 2 grupper (C index=0,796) Konklusion: Postmenopausal HT behandling forebygger ikke tidlig død efter AMI og er ikke en uafhængig prædiktør for 30 dages mortaliteten.
Styrke	- Amerikanske kvinder er sammenlignelige med danske - Stor population - Prospektivt case /kontrol studie
Svaghed	- Ingen beskrivelse af østrogen-type, -dosis, administrationsvej eller behandlingsvarighed. - Ingen data omkring ledsagende progesteron behandling. - Der fremgår ikke start tidspunkt for HT i forhold til menopausen. - Observationelt studie giver øget risiko for confounding ved valg af behandling

Reference 5	Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study (The journal of The North American Menopause society 2014)
Effektmål	Sammenligning af forskellig HT behandlinger mht. dosis, regimer og administrationsvej i relation til risiko for: - Fatalt eller ikke-fatalt AMI - STROKE - Kardio-vaskulær død - Total kardio-vaskulær sygdom (Fatalt / ikke-fatalt AMI + STROKE + kardio-vaskulær død) - Alle former for død
Population /N	93676 post menopausale kvinder 50-79år 51955 ekskluderet: kvinder som tidl. har brugt HT samt kvinder som ikke får HT Opdeling med henblik på: <u>-CEE -dosis:</u> 24 399 standard =0,625mg 2149 lavdosis >0,625mg 3396 højdosis <0,625mg <u>-Regime:</u> 13 208 oral østrogen + progesteron/progestin 16 508 Oral CEE alene 3024 oral østradiol alene <u>- Administrationsvej:</u> 2187 transdermal østradiol 24 399 peroral standarddosis CEE Inklusionsperiode: 1994-1998
Metode	Observationelt prospektivt kohorte studie som del af WHI OS.
Resultat	<u>Ad CEE-dosis:</u> Lavdosis CEE giver - sammenlignet med standarddosis - en ikke-signifikant tendens til lavere risiko for: -AMI (HR 0,82 (95% CI 0,57-1,19)) - Kardio-vaskulær sygdom (HR 0,86 (95% CI 0,67-1,12)) - Kardio-vaskulær død (HR 0,87 (95% CI 0,54-1,42)) Den tendens ses ikke for alle former for død (HR 0,98 (95% CI 0,75-1,28)) <u>Ad regime:</u> Ingen forskel kan ses i forhold til effektmålene. <u>Ad administrationsvej:</u> Der ses, ved transdermal administration, efter justering for confounders, en ikke-signifikant lavere risiko for: - AMI (HR 0,63 (95% CI 0,37-1,06)) - Total kardio-vaskulær sygdom (HR 0,82(95% CI 0,59-1,14))

	<p>Konklusion: Der ses ingen forskel i HT behandlinger mht. dosis, regimer og administrationsvej i relation til risiko for kardio-vaskulære tilfælde. Der er muligvis en nedsat risiko ved oral og transdermal østrogen sammenlignet med standarddosis CEE.</p>
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> - Amerikanske kvinder er sammenlignelige med danske - Opfølgning af WHI studiet som er stort, veldefineret og bredt. - Diagnoser og dødsårsager lægeligt konfirmerede - Velbeskrevne confounders
Svagthed	<ul style="list-style-type: none"> - Lav statistisk slagkraft grundet en lille population i den subgruppe, der fik transdermal østradiol - Observationelt studie giver øget risiko for confounding ved valg af behandling - Subgruppe analyse

Reference 8	<p>Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome:</p> <p>A nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials</p> <p>(The journal of The North American Menopause society 2013)</p>
Effektmål	<p>Påvirker metabolisk syndrom risikoen for kardio-vaskulær sygdom i forbindelse med HT behandling?</p> <p>Der er undersøgt for metabolisk syndroms komponenter samlet og hver for sig.</p> <p>Metabolisk syndrom defineret som tilstedeværelsen af 3 ud af følgende 5 kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Talje mål over 88cm - Systolisk blodtryk over 130 - Diastolisk blodtryk over 85 - Faste-glukose over 100mg/dL eller Diabetes mellitus - HDL kolesterol under 50 mg/dL eller triglycerider over 150 mg/dL
Population /N	<p>27347 postmenopausale kvinder mellem 50-79 år</p> <p>269 kvinder med nytillkommet kardio-vaskulært tilfælde under studiet.</p> <p>(Kvinder med tidligere kardio-vaskulær sygdom ekskluderet)</p> <p>Inklusionsperiode: 1993-1998</p>
Metode	<p>Prospektivt randomiseret case /kontrol studie, subgruppe analyse af WHI studier</p>
Resultat	<ul style="list-style-type: none"> - Metabolisk syndrom øger risikoen for kardio-vaskulær tilfælde under hormonbehandling i forhold til placebo (HR 2,26 (95% CI: 0,26-4,07)) - Kvinder uden metabolisk syndrom har ikke øget risiko for at få et kardio-vaskulært tilfælde under hormonbehandling i forhold til placebo. (HR 0,97 (95% CI: 0,58-1,36)) - Der ses ingen forskel i risiko i østrogen+ progesteron kontra østrogen-alene gruppen - Ved hypertension eller DM ses ingen forskel mellem grupperne med eller uden metabolisk syndrom i forhold til risikoen for at få et nyt kardio-vaskulært tilfælde. (HR 1,49 (95% CI: 0,96-2,30)) kontra (HR 0,95 (95% CI: 0,57-1,57)) p=0,19 <p>Konklusion: Kvinder med metabolisk syndrom – også uden tidl. kardio-vaskulær sygdom, diabetes eller hypertension har øget risiko for at få et kardio-vaskulær tilfælde under HT behandling.</p>
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> - Amerikanske kvinder er sammenlignelige med danske - Opfølgning af WHI studiet som er stort, veldefineret og bredt. - Randomiseret prospektivt case /kontrol studie - Diagnoser og dødsårsager lægeligt konfirmerede - Velbeskrevne confounders
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> - Subgruppe analyse af tidligere WHI materiale - Studie stoppet før tid - Lav statistisk slagkraft grundet en lille population i subgrupperne

Reference 9	Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial (BMJ 2012)
Effekt mål	Mindsker HT risikoen for kardio-vaskulære tilfælde, hvis behandlingen opstartes tidligt efter menopausen? Primært: Samlet risiko for: - Død - Nyt infarkt eller indlæggelse for hjertesvigt -AMI Sekundært: - Indlæggelse for STROKE Sikkerheds effekt mål: - Død - Brystcancer - Anden cancer - Indlæggelse med lungeemboli eller DVT
Population /N	1006 raske kvinder i alderen 45-58 år med nylig menopause, konfirmeret ved blodprøver og menopausale symptomer. 502 kvinder randomiseret til hormon behandling med trifasisk østradiol + progesteron ved intakt uterus eller østradiol dagligt hos hysterektomerede. 504 kvinder randomiseret til ingen behandling. Inklusionsperiode: 1990-1993
Metode	Prospektivt ikke blindet randomiseret forøg. Randomisering til HT vs. ingen HT.
Resultat	<u>Efter 10 års observation ses hos HT behandlede, nyligt menopausale nedsat risiko for:</u> - Kardio-vaskulære tilfælde (49 kvinder uden behandling og 16 i HT behandling) (HR 0,48 (95% CI: 0,26-0,87)) P=0,015 - Død (26 kvinder uden behandling mod 15 i HT behandling) (HR 0,57 (95% CI: 0,30-0,87)) P=0,0849 - AMI (4 kvinder uden behandling mod 1 i HT behandling) (HR 0,25 (95% CI: 0,03- 2,21)) P=0,021 <u>Efter 16 års follow up hos HT behandlede, nyligt menopausale nedsat risiko for:</u> -Død (40 kvinder uden behandling mod 27 i HT behandling) (HR 0,66 (95% CI: 0,41-0,87)) P=0,01 -AMI (11 kvinder uden behandling mod 5 i HT behandling) (HR 0,45 (95% CI: 0,16- 1,31)) P=0,014 Konklusion: Tidlig opstart af HT behandling efter menopausen mindsker signifikant risikoen for død, AMI og hjerte insufficiens.

Styrke	<ul style="list-style-type: none">- Dansk undersøgelse- Kendskab til hvornår HT opstartes i forhold til menopausen- Prospektivt randomiseret forsøg
Svagthed	<ul style="list-style-type: none">- Undersøgelsen var primært lavet med henblik på undersøgelse af osteoporose.- Lav statistiks slagkraft grundet en lille population- Undersøgelsen blev afbrudt før tid (10 år i stedet for planlagte 20 år) pga. WHI- Ikke blindet

Reference 10	Lower Risk of Cardiovascular Events in Postmenopausal Women Taking Oral Estradiol Compared With Oral Conjugated Equine Estrogens (JAMA Internal medicine 2014)
Effektmål	Sammenligning af den kardio-vaskulære risiko ved 2 forskellige orale østrogen former: CEE og østradiol Primært: - Incidens af venøs trombose Sekundært: - Incidens af AMI - Incidens af iskæmisk STROKE Endvidere har man lavet veneblodsanalyser i kontrolgruppen med henblik på afklaring af om brugere af CEE har en anderledes pro-trombotisk profil end brugere af østradiol
Population /N	384 postmenopausale kvinder i alderen 30-79 år i peroral hormon behandling 68 med Venøs trombose 67 med AMI 48 med iskæmisk STROKE 201 kontroller Inklusionsperiode: 2003-2009
Metode	Observations case /kontrol studie. En subgruppe analyse af the Heart and Vasculare Health Studie (et case-controlstudie vedr. kardiovaskulære events blandt mænd og kvinder i alderen 30-79 år, som var medlemmer af Group Health Cooperative i Washington State)
Resultat	<u>CEE sammenlignet med Østradiol gav:</u> -ikke-signifikant øget AMI risiko: (OR 1,87 (0,91-3,84) (95% CI). P=0,09) Blodprøverne fra kontrolgruppen afslørede en mere pro-trombotisk profil hos kvinder i behandling med CCE (målt på ETP-nAPCsr = Endogent Trombinpotentiale-baseret Normaliseret, Aktiveret Protein-C sensitivitetstatio) sammenlignet med østradiol Konklusion: CEE behandlede havde en større risiko for venøs trombose og muligvis for AMI end østradiol behandlede.
Styrke	-Amerikanske kvinder er sammenlignelige med danske -Diagnoserne grundigt bekræftet af trænedede "abstractors" og diagnosekriterierne er tydeligt definerede -Meget pålidelige journaldata og data om medicinkøb, da alle var medlemmer af "Group Health Cooperative" -Case /kontrol studie

Svaghed

- Lav statistiks slagkraft grundet en lille population
- Populationen er alle medlemmer af "Group Health Cooperative", dvs. potentielt personer med et bedre helbred end gennemsnittet
- Observationelt studie giver øget risiko for confounding ved valg af behandling
- Subgruppe analyse

Diskussion

I søgeprocessen har vi måttet justere vore søgekriterier for at finde nok relevant materiale.

I forhold til vores population, som oprindeligt udelukkende kvinder med tidligere AMI, har vi måttet slække på dette krav, i det disse var ekskluderet fra de fleste undersøgelser.

Vi har fundet det rimeligt at ekstrapolere de resultater vi finder til den oprindelige population, med den risiko for fejlslutninger, det måtte indebære, i det vi stadig mener, det kan belyse problematikken.

Vi har valgt at begrænse vores studier tidsmæssigt til de sidste 5 år for at afgrænse antallet studier, og i dette ligger en risiko for, at vi går glip af relevante studier af ældre dato.

PubMed er brugt som den eneste søgemaskine – igen for at tilpasse mængden af litteratur til opgavens omfang.

Det bør også bemærkes, at flere af studierne er baseret på WHI-studierne og populationerne i flere af dem er små og derfor med en begrænset statistisk slagkraft.

Flere af studierne arbejder med begrebet CVD, som ikke har helt den samme definition fra studie til studie. Nogle studier inkluderer f.eks. hypertension og STROKE i CVD, andre har disse som selvstændige effektmål.

Vi har - hvor det har været muligt - forsøgt at trække AMI, død af kardiel årsag og død uanset årsag ud, for at være så specifikke som muligt. Vi har i studie nr. 4 valgt at tolke "asystoli" som "død af kardiel årsag" (og dermed et af vore outcomes) vel vidende at nogle patienter vil blive genoplivet efter asystoli.

De undersøgelser vi har fundet, påviser helt generelt ikke at hormonbehandling af klimakterielle gener giver en øget risiko for AMI, hjertedød eller død af anden årsag.

Der er dog visse forbehold, som relaterer sig til hormonregime, dosis, administrationsvej, tidsinterval fra menopausens start til behandlingen opstartes og kvindens generelle helbredstilstand.

Ad regime

Der ses en forskel i risikoen for CVD afhængigt af, hvilket behandlings regime de postmenopausale kvinderne fik. Der skelnes mellem CEE alene, CEE+MPA eller østradiol.

I 1998 - lige før WHI's studie blev publiceret - var, som nævnt i indledningen, op mod 40 % af USAs postmenopausale kvinder i HT med primært CEE, som er et kunstigt fremstillet østrogen. CEE bliver omdannet i kroppen til det aktive østradiol. I de senere år er det blevet nemmere at fremstille det naturlige østradiol og dette er nu mere udbredt i brug. Der ses en svag tendens til, at østradiol er mere fordelagtigt end CEE i kardiovaskulært henseende⁵.

Når CEE kombineres med MPA, ses der en tendens til øget risiko for CVD². Dette kan til dels forklares ved at forskellige former for østrogen binder sig til specifikke subtyper af østrogen-receptorer, hvilket giver en individuel virkningsprofil for hver østrogen-type^{1,3}. CEE øger protrombins effekt i forhold til naturligt østradiol og øger derfor tromboserisikoen¹⁰.

Østradiol har vist en gunstig effekt på udviklingen af arteriosklerose og det har i akutte studier vist at kunne inducere vaso-dilatation og formentlig bedre myokardie perfusionen. Det er uklart, hvilken mekanisme der gør, at nogle former for progesteron kan nedsætte østrogens gunstige effekt³.

Ad Dosis

Dosis af østrogen-tilskuddet har en indvirkning på risikoen for CVD. Der ses en tendens til at lavdosis CEE giver lavere risiko for AMI, CVD og kardio-vaskulær mortalitet end standarddosis⁵.

Ad Administrationsvej

Der ses en tendens til forskellige risikoprofiler, afhængigt af om HT gives oralt, transdermalt eller vaginalt. Baggrunden for dette ligger i, at den perorale behandling gennemgår en "first pass"-metabolisme i leveren⁵.

Vi har i vores litteratur gennemgang set en tendens til at transdermal administration nedsætter risikoen for AMI, STROKE og CVD⁵.

Tidligere mente man, at det vaginale østrogen kun virkede lokalt, men undersøgelser har vist, at efter en uges behandling kunne der måles 5 fold øgning af østradiol værdierne i blodet hos de behandlede kvinderne¹. Ved ophør af vaginalt østrogen efter AMI ses nedsat risiko for et nyt infarkt, hvilket ikke kan ses ved ophør af de øvrige østrogen former¹. Dog var gruppen af kvinder i vaginalt østrogen væsentligt ældre end de øvrige kvinder¹ - formentlig fordi, de er blevet behandlet for at afhjælpe inkontinens-problemer og således er der en sandsynlighed for, disse kvinder har været længere væk fra menopausetidspunktet, da de startede HT og derfor som udgangspunkt (se senere under timinghypotesen) har en større risiko for negative følger af HT.

Der skal dog understreges, at der ikke ses nogen *signifikante* forskelle i HT behandlinger mht. dosis, regimer eller administrationsvej i relation til risiko for kardio-vaskulære tilfælde. Kun tendenser⁵.

Ad Timing hypotesen

"Timing hypotesen" går ud på, at det er forskel i østrogens risikoprofil afhængigt af, hvornår i forhold til menopausen, man starter HT.

Den danske undersøgelse⁹ understøtter denne hypotese. Her startede kvinderne i østrogenbehandling indenfor 24 måneder efter menopausen og man fandt en beskyttende effekt af østrogen på CVD, AMI og død. Der beskrives, at yngre raske kvinder som behandles med østradiol, får en langsommere progression af fortykkelse af intima/media i a.carotis og dette ses ikke hos kvinder, som har en allerede etableret arteriosklerotisk sygdom når HT påbegyndes⁹.

Ved subgruppeanalyse af kvinderne i WHI-studiet, hvor kvinderne blev opdelt efter menopausen, de startede HT, kan denne tendens genfindes².

De positive effekter af østrogen anses at baserer sig på, at det hæmmer dannelsen af arteriosklerotiske plaques, gør eksisterende plaques mindre sårbare eller forebygger dannelsen af tromber, når et plaque brister. Endvidere ved man, at østrogen øger HDL-niveauet og sænker LDL i blodet⁴.

Forklaringen på, at det tilsyneladende kun er hos kvinder med nylig menopause, disse positive effekter ses, er fortsat ikke klarlagt.

Ad generelle helbredstilstand

Studie nr. 8 finder at kvinder med metabolisk syndrom har større risiko for AMI, hvis de sættes i hormonbehandling.

Det studie, der kommer nærmest at beskrive vores problematik, beskriver postmenopausale

kvinder, som får et nyt kardio-vaskulært tilfælde. Her sammenlignes kvinder i HT med ikke-HT behandlede. Man kan her se, at den HT behandlede gruppe har en øget risiko for nyt iskæmisk tilfælde og asystoli. Det var dog ikke muligt at se nogen forskel i 30 dages mortaliteten efter justering for confounders⁴.

HT-brugerne var generelt yngre – hvilket logisk burde reducere deres risiko, men de havde et højere kolesteroltal, røg mere og flere af dem havde tidligere undergået PCI.

DSOG guidelines³

DSOG guidelines fra 2013 har følgende anbefalinger og konklusioner vedrørende hormonbehandling og iskæmisk hjertesygdom:

- Der findes øget risiko for AMI hos ældre kvinder i kombinationsbehandling. Yngre kvinder, der får østrogen alene har ikke øget risiko og det gælder formentlig også for kombinationsbehandling.
- Hos kvinder med iskæmisk hjertesygdom giver kombineret østrogen/gestagen øget risiko for AMI de første år. Efter 5 års behandling er der lige mange patienter med AMI i de 2 grupper. Østrogen alene øger ikke risikoen.
- Hverken seponering eller continuation af hormonerterapi efter AMI påvirker risikoen for reinfarkt eller død.
- Kvinder der bruger transdermal østrogen alene har i ét studie mindre risiko for AMI end kvinder der aldrig fik hormoner.

DSOG's kliniske anbefalinger er følgende:

- Forebyggelse eller behandling af kardio-vaskulær sygdom er ikke indikation for peri- eller postmenopausal hormonerterapi.
- Kombineret østrogen/gestagen terapi er kontraindiceret til kvinder som tidligere har haft et AMI.
- Ren østrogen behandling kan gives til kvinder, som har haft et AMI, såfremt de er hysterektomeret.

IRF guidelines¹¹

IRF har ikke dissideret en anbefaling vedrørende HT af klimakterie-gener, men omtaler det blandt andet under overskriften "Gynækologiske midler med gestagen og østrogen (G03F)". Her anbefales kombinationsbehandling med østrogen + gestagen mod klimakterielle gener " med forbehold pga. øget risiko for brystcancer, apoplexi og venøs trombose".

Konklusion

DSOG er ret skarpe i at fraråde kombinationsbehandling til kvinder, der tidligere har haft et AMI. Vores studie gennemgang giver ikke helt så entydigt og skarpt et svar.

Vi har ikke kunnet finde belæg for, at HT giver en signifikant øget risiko for AMI, hjerte-død eller død af anden årsag.

Vi må tage det forbehold, at kvinder med tidligere AMI er ekskluderet fra de fleste studier og dermed er vore resultater ekstrapoleringer fra undersøgelser lavet på en anden population. Dette sidste vurderer vi at være et validt argument for at følge den forsigtige holdning, som også DSOG anbefaler.

Det står klart, at HT ikke på nuværende tidspunkt, kan anbefales som profylakse mod CVD. Der til er der fortsat for stor mangel på viden om HT's eksakte virkningsmekanismer.

Hos kvinder med udtalte klimakteriegener, skal der fortsat foretages en individuel vurdering, hver gang HT overvejes som behandling. Formentlig vil HT ofte kunne startes - i sær hos den nyligt menopausale - uden at vi løber de store kardiovaskulære risici på patientens vegne.

Hver gang må vi selvfølgelig - ud over patientens kardiovaskulære risikoprofil - også forholde os til de øvrige risici og fordele ved HT som c. mammae, c. endometrii eller osteoporose, som vi ikke har undersøgt i denne opgave.

Tilføjelse: Efter at have færdiggjort opgaven, opdager vi i forbindelse med udarbejdelse af noteapparatet, at promedicin.dk har revideret deres vejledning på området og ikke længere er helt så skarpe i deres advarsel vedrørende hormonbehandling af kvinder, der tidligere har haft et AMI, som de var, da vi påbegyndte opgaven.

Referenceliste:

1.) Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study

BMJ. 2012 Mar 27;344:e1802

Bretler DM, Hansen PR, Sørensen R, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Abildstrøm SZ, Torp-Pedersen C, Gislason GH.

2.) Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials

JAMA. 2013 Oct 2;310 (13):1353-68.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB.

3.) DSOG guidelines: 3. Peri-og postmenopausal hormonterapi: kardio-vaskulære lidelser

gynobsguidelines.dk

Signe Perlman og Jeppe Schroll (21.08.2012)

4.) Hormone replacement therapy among postmenopausal women presenting with acute myocardial infarction: Insights from the GUSTO-III trial

Am Heart J. 2010 Oct;160 (4):678-84

Tackett AH, Bailey AL, Foody JM, Miller JM, Apperson-Hansen C, Ohman EM, Hochman JS, Karnash SL, Califf RM, Topol EJ, Moliterno DJ.

5.) Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study

Menopause. 2014 Mar; 21(3):260-6

(The journal of The North American Menopause society)

Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Aroda VR, Kaunitz AM, Lakshminarayan K, Martin LW, Phillips LS, Manson JE.

6.) Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group.

JAMA. 1998 Feb;19(1):61-109.

The Women's Health Initiative Study Group.

7.) Promedicin.dk.

Naturlig menopause

Revideret: 15.12.2014

<http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318386#a000>

Sven O. Skouby Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Pernille Ravn Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Østrogener

Revideret: 22.01.2015

<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/153000#a000>

Anette Tønnes Pedersen Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Lian Ulrich Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækolog

8.) Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome:

A nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials

Menopause: 2013 Feb, 20(3):254-60

(The journal of The North American Menopause society)

Robert A. Wild, Chunyuan Wu, J. D. Curb, Lisa W. Martin, Lawrence Phillips, Marcia Stefanick, Maurizio Trevisan, JoAnn E. Manson

9.) Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial

BMJ. 2012 Oct 9;345: e6409

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE.

10.) Lower Risk of Cardiovascular Events in Postmenopausal Women Taking Oral Estradiol Compared With Oral Conjugated Equine Estrogens

JAMA Intern Med. 2014 Jan;174 (1):25-31

Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, Harrington LB, van Hylckama Vlieg A, Floyd JS, Hwang M, Bis JC, McKnight B, Rice KM, Lumley T, Rosendaal FR, Heckbert SR, Psaty BM.

11.) IRF.dk "Gynækologiske midler med gestagen og østrogen (G03F)"

institut for Rationel Farmakoterapi 15.juni 2010.

http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/koenshormoner/koenshormoner/gynaekologiske_midler_med_gestagen_og_oestrogen_g03f.htm

Udarbejdet af IRF med bistand fra følgende eksterne specialister:

Susanne Axelsen (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik), Karen Astrup (Dansk Selskab for Almen Medicin), Peter Klarskov (Dansk Urologisk Selskab), Søren McNair (Dansk Selskab for Almen medicin), Lian Ulrich (Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik)