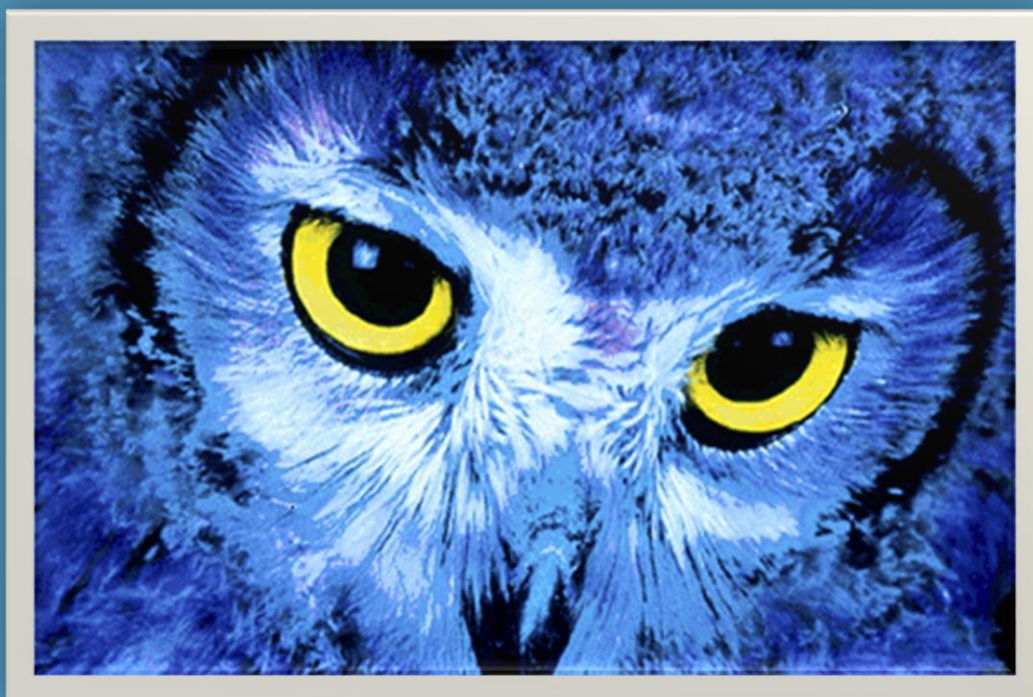


HRT vid klimakteriebesvär och manifest ischemisk hjärtsjukdom



Författare:

Michael Arvidsson, ST-läkare Allmänmedicin
Närhälsan Skogslyckan vårdcentral, Uddevalla

Rapport 2024:14

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:14

FoU i VGR:

<https://www.researchweb.org/is/se/vgr/project/282782>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Maria Eriksson, med. dr.
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Karin Mossberg, docent
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftade till att undersöka om det finns evidens att avråda kvinnor med manifest ischemisk hjärtsjukdom (till exempel hjärtinfarkt) och klimakteriebesvär från hormonbehandling. Klimakteriebesvär är mycket vanligt och skapar lidande hos kvinnor åren kring menopaus (sista menssen). Behandlingen består av hormoner, bland annat östrogen. Ischemisk hjärtsjukdom är vanligast hos äldre kvinnor men förekommer redan kring menopaus. Det finns oklarheter kring riskerna med hormonbehandling till kvinnor som har känd ischemisk hjärtsjukdom. I denna studie ingår 13 studier som undersökt detta samband och resultaten pekar på att det inte finns tydlig evidens att avråda från behandling, men att särskild försiktighet ändå bör vidtas. Detta bland annat då det finns osäkerhet kring eventuell riskökning avseende andra sjukdomar likt stroke, samt att ytterst få av studierna tittar på kvinnor i menopausal ålder utan främst äldre kvinnor. Eftersom studien ej är genomförd systematiskt bör resultatet tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Denna litteraturstudie syftade till att undersöka om det finns evidens att avråda kvinnor med klimakteriebesvär och ischemisk hjärtsjukdom från hormonbehandling. Resultatet visade inte tydliga evidens för detta men förordar försiktighet och vidare forskning på ämnet. Studien genomfördes ej systematiskt varför resultatet behöver tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Hormonersättningsbehandling, Ischemisk hjärtsjukdom,

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	6
Konklusion/slutsats.....	9
Referenser	10

Introduktion

Klimakteriet som fenomen omnämns långt tillbaka i historien. Det finns beskrivet redan av Aristoteles 400 f.Kr. (1). Numera vet vi att det inträffar någonstans mellan 5–10 år före respektive efter menopaus (sista menstruationen). Menopaus är vanligast vid 51–52 års ålder i en svensk population med viss spridning (40–58 års ålder). Detta beror på minskad östrogenproduktion från äggstockarna (2). Det finns en rad symtom associerade till klimakteriet bland annat värmevallningar och svettningar (3). Ungefär 70% av svenska kvinnor i åldrarna 47–56 år uppger sådana besvär (3). Underlivsbesvär relaterat till torra slemhinnor är också vanligt men behandlas annorlunda med lokala läkemedel (betecknas ej som hormonersättningsbehandling (HRT) i denna rapport) utan stor påverkan på kroppen i övrigt (2).

I en skrift från 1889 beskrivs behandling mot "climacterica" då bestående av pulveriserad torkad äggstock från ko (4). Idag består HRT behandling av östrogen (ÖG) ensamt (bland annat om kvinnan opererat bort sin livmoder) eller i kombination med progesteron (PG). Behandlingen ges vanligen som tablett eller kutant (plåster, gel eller spray) med systemisk effekt (2). 2018 hämtade dryga 6% av svenska kvinnor i åldrarna 45–60 år ut HRT läkemedel (2). Det finns också icke-hormonella alternativ till HRT vid klimakteriebesvär, bland annat antidepressiva läkemedel (5).

Socialstyrelsen ger en historisk tillbakablick där HRT etablerades mer omfattande i Sverige under 70–80 talet, då det visade god effekt på klimakteriebesvär. Man såg också positiva effekter avseende hjärtkärlsjukdom. Senare under 90-talet ifrågasattes hjärteffekten p.g.a. att den kunde tillskrivas andra aspekter ex. frånvaro av rökning. Tidigt 2000-tal landade man i att det snarast kunde vara farligt med HRT relaterat hjärtsjukdom (2). Vid läsning i FASS idag avseende dessa läkemedel står det att HRT är kontraindicerat "vid aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)" (6, s1). Eftersom det förekommer att kvinnor med starka klimakteriebesvär har manifest ischemisk hjärtsjukdom (CHD) skapar detta svårigheter när läkaren vill behandla dessa patienter. Till exempel fick 8237 kvinnor i Sverige hjärtinfarkt (MI) 2022 och 694 (8,4%) var <60 år (7).

Således har synen på HRT varierat över tid och det finns kvinnor idag som inte kan få denna behandling vid klimakteriebesvär.

Syfte

Syftet med denna rapport var att undersöka ifall det finns vetenskapligt stöd för att avråda kvinnor med klassiska klimakteriebesvär och manifest CHD från behandling med HRT.

Metod

Mellan den 26/1 och 8/2–2024 genomfördes ett arbete i databasen PubMed för att ta fram originalartiklar till denna litteraturgranskning. En initial söksträng med övergripande termer ((Myocardial Ischemia) AND (Hormone replacement therapy)) renderade i 1989 träffar. Vid filtrering med Clinical trial / Observational study renderades 251 träffar. Försök till avsmalning med ytterligare termer/filter renderade ett mycket litet resultat träffar som inte bedömdes täcka tillgänglig information. Efter titelgranskning och i utvalda fall abstraktgenomläsning renderades 7 artiklar som kunde inkluderas. Inklusionskriterier var postmenopausala kvinnor med manifest CHD (stabil angina, instabil angina (IA), MI eller bildiagnostiskt signifikant kranskärlförträngning >50%) och något av utfallsmåtten, (MI, IA, behov av kranskärlsoperation samt hjärtdöd) samt en uppföljningstid på åtminstone 6 månader.

För att minska risken att missa relevanta artiklar granskades PubMeds förslag över ”similar articles” Detta renderade 6 ytterligare artiklar (8–13). Det visar sig att de är felklassificerade eller inte alls klassificerade i Pubmed, varför de missades vid applikation av filter. Totalt inkluderades 13 artiklar.

Resultat

Anveden Berglind et al publicerade 2015 en svensk registerbaserad kohortstudie som tittat på HRT behandling för kvinnor i åldrarna 40–74 år som behandlas med statiner mellan åren 2006–2011 (8). Syftet med studien var att värdera risk för kranskärlsjukdom eller död oavsett orsak. Medeluppföljningstid var 4 år. CHD definierades här som MI, övrig ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), och perifer artärsjukdom. Totalt inkluderades 40 958 kvinnor (medelålder 61 år för HRT och 62 år för icke-HRT) i studien men avseende sekundär prevention var det 835 HRT användare och 11 281 icke HRT användare. HRT definierades som systemiskt ÖG ensamt eller i kombination med PG administrerat som tablett, plåster eller gel. Avseende sekundär prevention för CHD sågs ingen ökad risk för HRT användare (HR 0,98, 95% CI 0,76–1,27). Slutsatsen i studien var att HRT minskar risken för död oavsett orsak och ökar inte risken för kardiovaskulära händelser hos kvinnor behandlade med statiner.

Alexander et al publicerade 2001 en nordamerikansk registerbaserad kohortstudie där 1857 postmenopausala kvinnor med nylig MI (3–21 dagar post-infarkt) inkluderades (9). Syftet med studien var att undersöka associationen mellan initiering av HRT och tidig CHD hos kvinnor med nylig MI. Kvinnorna delades in i 3 grupper baserat på HRT status. Nuvarande användare, som använt HRT före MI (n=413), nya användare (n=111) och aldrig användare (n=1333). Varierad typ av HRT rapporterades där oral ÖG ensamt var vanligast (2/3). CHD definierades som IA, MI eller hjärtdöd. Medianuppföljningstid var 1,3 år. HRT användare nuvarande resp. nya hade lägre medianålder (59 resp. 58 år) relativt aldrig användare (67 år). Nya användare hade högre CHD förekomst (HR =1,44, 95 % CI 1,05–1,99) än aldrig användare drivet främst av IA. Nuvarande användare hade inte det. Slutsatsen var att kvinnor som startade HRT efter en nylig MI hade högre förekomst av CHD främst p.g.a. ökad IA.

Grodstein et al publicerade 2001 en amerikansk prospektiv observationell kohortstudie med syfte att undersöka samband mellan HRT och sekundär prevention av CHD mellan 1976–96 (10). Tidigare CHD definierades som MI, koronarkärlsoperation eller dokumenterad förträngning >70% av kärldiameter. Kvinnorna (n=2489) var, mellan 34–73 år gamla (medelålder var 57,4 – 60,0 år för resp. grupp). Utfallsmått CHD definierades som MI eller hjärtdöd. HRT var oral ÖG (53%), men även ÖG + PG och annan ÖG. Kvinnorna grupperades efter nuvarande (4997 person-år) och aldrig (6652 person-år) HRT. Författarna specificerar inte faktiskt antal personer i respektive grupp. Relativ risk för ytterligare CHD hos nuvarande HRT användare jämfört med aldrig användare var (RR 0,65, 95% CI 0,45–0,95) justerad för riskfaktorer för CHD. Under första året av HRT var siffrorna (RR 1,25, 95% CI 0,78–2,00) för att sedan sjunka påtagligt över lång tids HRT (>2 år). Detta renderade en statistiskt signifikant trend (p=0,002). Slutsatsen i studien var att HRT tycks öka risken vid kortvarig användning men minska den över tid.

Heckbert et al publicerade 2001 en amerikansk registerbaserad kohortstudie med syfte att värdera risken för ytterligare CHD vid HRT behandling av kvinnor med manifest CHD (11). Studien sträckte sig mellan 1986–1996. CHD definierades som MI eller hjärtdöd. Medianuppföljning var 3,5 år och 981 kvinnor inkluderades. Medelålder för kvinnorna var 67,8 år. Kvinnorna delades in i två grupper, HRT (19% av person-år) och icke HRT (81% av person-år). Antal kvinnor i respektive grupp anges ej. HRT definierades som varierade former av ÖG (primärt oralt) ensamt (72%) eller i kombination med PG (28%) Resultatet visade ingen skillnad mellan HRT och icke HRT (RH 0,96, 95% CI 0,62–1,50). Under de första 2 månaderna med HRT visade resultatet (2,16, 95% CI 0,94–4,95), medan efter 1 år med behandling sågs i stället (RH 0,76, 95% CI 0,42–1,36).

Författarna drog slutsatserna att det möjligen finns en ökad risk för CHD initialt efter HRT behandling och en minskad risk på längre sikt.

Khan et al publicerade 2000 en amerikansk prospektiv kohort med syfte att se om ÖG påverkar utfallet efter stentning av koronarkärl (12). I studien inkluderades 129 postmenopausala kvinnor som erhållit stent, som grupperades till pågående HRT (n=63, medelålder 52 år) i huvudsak endast ÖG, eller icke-HRT (n=66, medelålder 54 år). CHD definierades som MI, död eller behov av revaskulering p.g.a. förträngning i stenten. Medeluppföljningstid var 2,9 år för HRT och 2,2 år för icke-HRT. Antalet CHD händelser för HRT gruppen var 18 respektive 34 för icke-HRT och skillnaden var signifikant ($p=0,017$). Drivande för resultatet var primärt behov av revaskularisering. Slutsatsen blev att pågående HRT minskar behovet av revaskularisering efter stentning och att kvinnor således skall fortsätta med HRT efter stentning.

O'Keefe Jr et al publicerade 1997 en amerikansk retrospektiv kohortstudie som syftade till att värdera om långtidsutfallet avseende framtida CHD hos postmenopausala kvinnor (n=337) som genomgått perkutan koronar intervention (PCI) påverkas av HRT (13). Studien sträckte sig mellan åren 1982–94. HRT gruppen (n=137, medelålder 60,3 år) använde ÖG före och efter PCI och kontrollgruppen (n=200, medelålder 61,8 år) använde inte HRT. Medeluppföljningstid var 5,4 år. CHD definierades som MI, Hjärtöd eller stroke. Signifikanta skillnad sågs avseende död från MI, som skedde hos 11 patienter i HRT gruppen och 41 i kontrollgruppen ($p=0,0003$). Siffrorna för CHD var 18 respektive 63, skillnad primärt orsakad av MI. Även denna skillnad var signifikant ($p=0,0001$). Slutsatsen blev att HRT (ÖG) var associerat med fördelaktigt utfall vid långtidsanvändning efter PCI.

Hulley et al. publicerade 1998 en amerikansk randomiserad kontrollerad studie (RCT) som sträcker sig mellan 1993–98 med syfte att värdera om behandling med ÖG + PG dagligen relativt placebo påverkar risken för kvinnor med manifest CHD att drabbas av ytterligare CHD (14). Studien kallas HERS. I studien ingick 2763 kvinnor mellan 44–79 år (medelålder 66,7 år), medeluppföljningstiden var 4,1 år. Primärt utfallsmått CHD definierades som MI eller hjärtöd. I HRT gruppen drabbades 172 kvinnor respektive 176 för placebogruppen av CHD, RH 0,99 (95% CI, 0,80–1,22). Det förelåg en statistiskt signifikant trend över tid där HRT gruppen såg fler CHD fall första året men färre år 4 respektive 5 jämfört med placebo. Slutsatsen blev att HRT inte är effektivt som sekundärprevention vid manifest CHD men att kvinnor som redan står på HRT möjligen skall fortsätta sett till eventuella långtidseffekter.

Rossouw et al. publicerade 2002 en amerikansk RCT som sträcker sig mellan 1993 och 2002 (15). Den syftade primärt till att värdera huvudsakliga hälsovinster av att behandla friska postmenopausala kvinnor

dagligen med ÖG + PG, alternativt placebo. Det primära utfallsmåttet var kardiovaskulära händelser (CHD) som definierades som MI, eller hjärtdöd. I studien deltog 16 608 postmenopausala kvinnor mellan 50–79 år gamla (medelålder 63,3 år), varav 400 hade tidigare MI eller revaskulariseringsåtgärd. Subgruppsanalys på dessa 400 patienter visade ingen signifikant skillnad (HR 1,28, 95% CI, 0,64–2,56) att drabbas av ny CHD vid användande av HRT relativt Icke-HRT, under medeluppföljningstiden 4,8 år. Författarnas slutsats var att man inte skall använda HRT som primärprevention för CHD. Ingen tydlig slutsats drogs avseende subgruppen.

Grady et al. publicerade 2002 en fortsättningsstudie av HERS (14) som följde 2321 av kvinnorna ytterligare 2,7 år vilket gav en medeluppföljning på 6,8 år totalt (16). Syftet var att undersöka om tendensen med minskande CHD över längre tid persisterade över en längre period. Fortsättningsstudien var icke-blindad och prospektiv. Utfallsmåtten och behandlingen var densamma och resultaten visade RH 1,00 (95% CI, 0,77–1,29) för CHD över 6,8 år för HRT relativt placebo. Slutsatsen blev att tidstrenden från (14) inte persisterade över tid och att HRT inte skall användas för sekundärprevention för CHD.

Clarke et al. publicerade 2003 en engelsk prospektiv randomiserad studie där 255 postmenopausala kvinnor med >50% kranskärlsförträngning inkluderades (17). Den ena gruppen erhöll transdermal (via huden) HRT av 2 olika typer, ÖG för hysterektomerad (n=58) eller ÖG + PG (n=76) (medelålder HRT 67,0 år) och den andra gruppen ingen behandling. (n=121) (medelålder 66,3 år). CHD definierades som IA, MI eller hjärtdöd. Medeluppföljningstid var 2,6 år. Resultatet visade ("Event rate ratio" 1,29, 95% CI 0,84–1,95) med några fler CHD händelser i HRT gruppen. Slutsatsen i studien var att transdermal HRT inte skall rekommenderas som sekundärprevention vid CHD.

Cherry et al presenterade 2002 en brittisk RCT med syfte att se om ÖG minskar risken för ytterligare CHD vid sekundär prevention (18). Postmenopausala kvinnor (n=1017) i åldrarna 50–69 år (medelålder 62,6 år), som genomgått MI inkluderades. De fick dagligen 2 mg oralt ÖG respektive placebo under 2 års tid. CHD definierades som MI eller hjärtdöd. Det förelåg ingen skillnad avseende CHD efter uppföljningstiden ("Rate ratio" 0,99, 95% CI 0,70–1,41). Slutsatsen blev att ÖG inte reducerar risken för ytterligare CHD vid sekundär prevention hos postmenopausala kvinnor.

Collins et al publicerade 2006 en brittisk RCT som under 1 års uppföljningstid syftade till att värdera hur HRT påverkade olika blodmarkörer, bland annat lipider, men också om HRT var säkert för patienterna kort efter CHD (19). I denna inkluderades menopausala kvinnor >55 år gamla som hade haft nylig (inom 2 - 28 dagar) IA eller MI.

En grupp erhöll oral ÖG + PG (n=49, (medelålder 68,3 år)) och andra placebo (n=51, (medelålder 69,4 år)). CHD definierades som hjärt/kärl relaterad inläggning på sjukhus, MI, stroke, samt död oavsett orsak. Det var ingen skillnad mellan HRT och icke HRT grupperna (HR 0,63, CI 0,31–1,31) De händelser som registrerades var primärt MI och sjukhusinläggning enligt ovan. Slutsatsen var att HRT möjligen kunde ha kardiovaskulärt fördelaktiga effekter men att ytterligare forskning krävdes.

Herrington et al publicerade 2000 en amerikansk RCT med syfte att bättre förstå rollerna för ÖG och PG avseende kranskärlsförkalkning och behandling respektive förebyggande av detta hos postmenopausala kvinnor (medelålder 65,8 år) (20). Kvinnor med radiologiskt verifierad stenosis >30% i kranskärl inkluderades. Ungefär hälften av dessa hade haft MI och ungefär 70% hade >50% stenosis. Dessa variabler var likartat spridda mellan grupperna. Studiedeltagarna erhöll ÖG endast (n=100), ÖG + PG (n=104) eller placebo (n=105). Medeluppföljningstiden var 3,2 år där ny angiografi genomfördes. Avseende kliniska events gällande CHD (Här definierat som död från kranskärlssjukdom eller MI) fanns ingen signifikant skillnad. Inte heller avseende IA, revaskularisering, stroke eller TIA. Slutsatsen var att kvinnor ej skall använda HRT och förvänta sig effekt på CHD.

Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka om kvinnor med manifest CHD och klimakteriebesvär bör avrådas från HRT utifrån aktuellt evidensläge. I denna rapport har resultatet från 13 studier analyserats. Nio av dessa visar ingen skillnad avseende utfallet för HRT respektive icke-HRT. I tre studier visar HRT fördelaktiga effekter på utfallsmåttet (10, 12, 13). En studie påvisar negativt utfall (9). Ingen av totalt 5 inkluderade RCT visar några skillnader mellan grupper vid studieavslut. Övriga studier var främst registerbaserade eller prospektiva kohorter.

Studierna i rapporten har gemensamt att de uteslutande är amerikanska eller europeiska och de allra flesta publicerades i anslutning till millennieskiftet. Vanligaste utfallsmåttet var MI som förekom i samtliga studier och i enstaka fall hade studierna utöver vad som angavs i denna rapports metod adderat stroke (8, 13, 19, 20) och i enstaka fall även perifer kärlsjukdom eller död oavsett orsak.

Studierna med positiva resultat (10, 12, 13) tenderade att ha lägre medelålder än de flesta i rapporten inkluderade studier som möjligen gör att de sticker ut. En annan tänkbar förklaring kunde vara att i åtminstone 2 av dessa 3 stod kvinnorna sedan tidigare på HRT och startade således inte behandling efter de insjuknat i CHD. Studien med negativt resultat har relativt kort medianuppföljningstid (1,3 år) (9). HERS visar en statistiskt signifikant trend med ökad risk för HRT första året och minskande risk

åren som följer (14). Två andra studier visade också sådana tendenser för första året respektive första två månaderna, (10, 11). Detta väcker fråga om studien hade visat annat resultat vid längre uppföljning (9).

Det finns olika teorier kring hur man kunde förklara en potentiell ökad risk initialt. En består i att ÖG minskar aterosklerotiska placks utveckling över tid men att en möjlig destabilisering sker vid initiering av behandling med ÖG relaterad höjning av bland annat C-reaktivt protein (21, 22). Statiner är intressanta då de har en väletablerad positiv inverkan på kolesteroler och plack. Studien från Karolinska (8) där 100% hade statinbehandling visade ingen tendens till ökning första året i kontrast till HERS där nästan hälften av deltagarna inte hade sådan behandling (14). Detta kunde möjligen också förklara varför 2 studier där kvinnorna redan stod på HRT visade snarast positiva resultat (10, 13).

Styrkor med denna rapport är att den värderar resultatet av 13 olika studier och således minskar risken för bias relativt en enskild studie. Positivt är också att ämnet har tydlig klinisk koppling och rapporten har möjlighet att sprida kunskap om ett ämne behäftat med lidande för en stor grupp individer, men också stora risker (IA, MI, hjärtdöd). Vidare finns det en styrka i tydligt definierade utfallsmått, som är av typen hårda endpoints och är mätbara kliniskt. Detta antas öka trovärdigheten i studiernas resultat, med mindre risk att man missat data vid insamling. Inklusionskriteriet ”>50% kranskärlsförträngning” valdes eftersom det anses vara en ungefärlig gräns för när kärlkramp kan uppstå (23) och angina är ett inklusionskriterie i denna studie. En lägre procentsats innebär troligtvis symtomfrihet och får anses kunna inkluderas i primärpreventionsstudier. Ett undantag gjordes (20) då denna mycket tydligt specificerade spridning mellan grupper och hur stor andel inkluderade deltagare som hade <50% förträngning. Utfallsmåttet tid definierades som minst 6 månaders behandling. Detta för att fånga signifikant mängd CHD händelser och för att HRT behandling kan sträcka sig över flera års tid (24).

Den tydligaste svagheter med rapporten är också en återkoppling till styrkan. Trots att 13 artiklar inkluderats är detta inte en systematisk analys och begränsningar finnes därför avseende metoden. Positivt är att samtliga 5 RCT visar samstämmiga resultat då dessa får anses ha starkast design och minst risk för bias. Svagheter är också behäftade med söksträngen. Det faktum att 6 av 13 artiklar hittades exklusive söksträngen gör att det får antas som mycket sannolikt att det finns ytterligare artiklar berörande detta ämne som ej är inkluderade i rapporten. Således risk för avsaknad av information. Dessutom är många studier över 20 år gamla. Detta medför risker att övriga behandlingsriktlinjer och läkemedel möjligen är någon mindre effektiva än vad som används idag. Det får antas att resultatet kunde skilja sig något om studierna gjorts i dagens kontext. Möjligen har någon mer modern studie missats med tanke på söksträngens problem

eller så har intresse för denna typ av forskning svalnat då ÖG inte tycks ha preventiva effekter avseende CHD.

Att utfallsmåttet endast berör CHD är en möjlig svaghet. Det går således inte att säkert hävda att dessa kvinnor inte löper större risk än friska kvinnor att drabbas av annan allvarlig ohälsa vid HRT behandling ex blodproppar eller stroke. I de studier inkluderade i denna rapport som berör ämnet ses dock ingen ökad risk för stroke vilket styrks av en nyligen på ämnet publicerad metaanalys (25).

En möjlig svaghet i rapporten är den diversitet som finnes kring vilka typer av östrogener och beredningar som används. Vanligast beredning av HRT i denna rapport var oralt ÖG+PG respektive endast ÖG. Det är tänkbart att det finnes viss skillnad för utfallet beroende av typ av HRT. Detta ses inte uppenbart i min rapport men antyds kunna föreligga i en förvisso mycket liten studie av Rosano et al (26).

Vidare är de flesta av studierna gjorda på en population med medelålder mellan 60–70 års ålder. Klimakteriesymptom och behandling o andra sidan är vanligast före 60 års (2, 3). I samtliga studier har hjärtsjuka kvinnor erhållit HRT behandling varför resultatet ändå torde vara överförbart i någon mån. Det kan dock spekuleras i att kvinnor i 50 års åldern med CHD har mindre övriga riskfaktorer än äldre varför en RCT på den gruppen möjligen hade visat mer fördelaktigt resultat för HRT än vad som ses i denna rapport.

Sammantaget vid granskning av resultatet av denna litteraturstudie ter det sig inte finnas tydlig evidens för att behandling med HRT skall uppenbart avrådas kvinnor med manifest CHD om behandling syftar till att lindra klimakteriebesvär. Med tanke på ovanstående svagheter behöver dock slutsatserna av rapporten tolkas med försiktighet. Resultatet stärks av tidigare nämnd metaanalys från 2024 som inte kan se signifikanta skillnader mellan HRT och Icke-HRT vid manifest CHD avseende MI, kardiovaskulär död eller stroke (25). Bakgrundsmaterialet till läkemedelsverkets senaste rekommendation för HRT behandling är på samma linje (27) och hänvisar till en Cochrane review från 2015 (28). Dock nämns att en meta-analys från 2020 visade på en viss ökad risk för bland annat stroke, ej CHD dock (29). Observandum är att analysen även har med primärpreventionsstudier och konfidensintervallen är stora varför det är svårbedömt (29). Metaanalysen från 2024 specificerar dock att man får betrakta HRT som riskabelt vid manifest CHD och att övriga riskfaktorer, särskilt diabetes behöver vara välkontrollerade, övriga behandlingsmöjligheter uttömda och statinbehandling initierad, för att i samråd med patienten överväga HRT behandling. (25). Denna försiktighet grundar sig sannolikt i att olika metaanalyser i viss mån visar olika kring bland annat risken för stroke då.

Konklusion/slutsats

Det tycks inte finnas övertygande evidens för att avråda alla kvinnor med klimakteriebesvär och manifest CHD från behandling med HRT.

Försiktighet bör vidtas och det synes rimligt att värdera varje enskilt fall noga. Trots att det finnes mycket forskning på ämnet skulle ytterligare forskning inriktad på yngre kvinnor (45–60 år) som önskar HRT relaterat klimakteriebesvär och har CHD kunna förbättra kunskapsläget ytterligare.

Förkortningar

HRT – Hormonersättningsbehandling, ÖG – Östrogen, PG – Progesteron,
CHD – Ischemisk hjärtsjukdom, IA – Instabil Angina, MI – Hjärtinfarkt,
TIA – Transitorisk ischemisk attack, PCI – Perkutan koronar intervention,
RCT – Randomiserad kontrollerad studie,

Referenser

1. Balme D M, Aristotle. Historia Animalium, Cambridge Classical texts and commen-taries, 38, Cambridge University Press 2011.
2. Socialstyrelsen. Kartläggning av vård och behandling vid klimakteriebesvär ur perspektivet jämlik vård. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-1-6568.pdf> [åtkomst 2024-04-04], Socialstyrelsen februari 2020. Art nr 2020-1-6568.
3. Lindh-Åstrand L, Hoffman M, Hammar M, et al. Hot flushes, hormone therapy and alternative treatments: 30 years of experience from Sweden. Climacteric, 2015, Feb;18(1):53-62.
4. Merck & Co, Merck Manual of Diagnosis & Therapy First Edition, , Merck & Co, New York, 1889.
5. Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT), Behandlingsrekommendation April 2022. URL: <https://www.lakemedelsverket.se/496d11/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht2.pdf> [åtkomst 2024-04-04]
6. Fass Vårdpersonal. URL: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19991210000011> [åtkomst 2024-03-13].
7. Socialstyrelsen. Statistik om hjärtinfarkter 2022. Bilaga – Tabeller – Statistik om hjärtinfarkter 2022, Tabell 24, <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikammen/hjartinfarkter/> [åtkomst 2024-04-04], November 2023, Art nr 2023-11-8838.
8. Anveden Berglind I, Andersen M, Citarella A, et al. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. Menopause. 2015 Apr;22(4):369-76.
9. Alexander K P, Newby L K, Hellcamp A S, et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. J Am Coll Cardiol. 2001 Jul;38(1):1-7.
10. Grodstein F, Manson J E, Stampfer M J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective observational study. Ann Intern Med. 2001 Jul 3;135(1):1-8.
11. Heckbert S R, Kaplan R C, Weiss N S, et al. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. Arch Intern Med. 2001 Jul 23;161(14):1709-13.
12. Khan M A, Liu M W, Singh D, et al. Long-Term (three years) effect of estrogen replacement therapy on major cardiac events in

- postmenopausal women after intracoronary stenting. *Am J Cardiol.* 2000 Aug 1;86(3):330-3.
13. O`Keefe Jr J H, Kim S C, Hall R R et al. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jan;29(1):1-5.
 14. Hulley S, Grady D, Bush T, 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 Aug 19;280(7):605-13.
 15. Rossouw J E, Anderson G L, Prentice R L, 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 Jul 17;288(3):321-33.
 16. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002 Jul 3;288(1):49-57.
 17. Clarke S C, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG.* 2002 Sep;109(9):1056-62.
 18. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Dec;360(9350):2001-8.
 19. Collins P, Flather M, Lees B et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP pilot study. *Eur Heart J.* 2006 Sep;27(17):2046-53
 20. Herrington D M, Reboussin D M, Brosnihan K B et al. Effects of Estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 24;343(8):522-9.
 21. Hodis H N, Mack W J, Lobo R A et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Dec 4;135(11):939-53.
 22. Ridker P M, Hennekens C H, Rifai N et al. Hormone Replacement Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 1999 Aug 17;100(7):713-6
 23. Grech E D. Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ.* 2003 May 10;326(7397):1027-30.c
 24. Li C, Wilawan K, Samsioe G et al. Health profile of middle-aged women: The Women's Health in the Lund area (WHILA) study. *Hum Reprod.* 2002 May;17(5):1379-85.

25. Bontempo S, Yeganeh L, Giri R et al. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2024 Feb;27(1):93-103.
26. Rosano G M, Webb C M, Chierchia S et al. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000 Dec;36(7):2154-9.
27. Menopausal Hormonbehandling (MHT), Bakgrundsdokument April 2022. URL:
<https://www.lakemedelsverket.se/4a9778/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/bakgrundsdokument-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht.pdf> [åtkomst 2024-04-11]
28. Boardman H M, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 10;2015(3) CD002229
29. Kim J E, Chang J H, Jeong J M et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020 Nov 26;10(1):20631



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal