

Kønsforskelle ved iskæmisk hjertesygdom

Overlæge Jytte Jensen

Glostrup Hospital, Kardiovaskulær Sektion, Medicinsk Afdeling M

Iskæmisk hjertesygdom er den hyppigste dødsårsag hos både mænd og kvinder i Danmark. Bedre forebyggelse og behandling har generelt halveret dødeligheden af iskæmisk hjertesygdom i løbet af de seneste ti år, men kvinder synes ikke i samme grad som mænd at have fået del i denne udvikling.

Evidensbaserede diagnostiske strategier og behandlingsvejledninger [1], som udgør grundlaget for håndtering af patienter med iskæmisk hjertesygdom, er udviklet på baggrund af store kliniske, randomiserede undersøgelser. Men undersøgelserne repræsenterer overvejende mænd, mens kvinder kun udgør ca. 25%. Dokumentationen for effektiviteten hos kvinder er derfor begrænset, og i nyere større undersøgelser har man afsløret betydelige kønsforskelle i både diagnostik og behandling af iskæmisk hjertesygdom [2-4].

Symptomer

Iskæmisk hjertesygdom manifesterer sig forskelligt hos mænd og kvinder. Mænd har hyppigere iskæmisk hjertesygdom end kvinder har i næsten alle aldersgrupper. Kvinders sygdom debuterer generelt 7-10 år efter mænds, og ved sygdomsdebut har kvinder generelt flere risikofaktorer og konkurrerende sygdomme som f.eks. hypertension, diabetes, overvægt og hyperkolesterolemie. Kvinders symptomer på iskæmisk hjertesygdom er ofte mindre karakteristiske end mænds, og selv om brystmerter er det hyppigste symptom på iskæmisk hjertesygdom hos begge køn, har kvinder ofte flere og andre fremtrædende symptomer såsom dyspnø, smerter i kæbe, hals, skuldre og ryg samt kvalme/opkast og træthed. Ved akut koronar syndrom har mere end hver tredje kvinde ikke brystmerter [5].

Det mere diffuse symptombillede kan vanskeliggøre eller maskere en korrekt diagnose, og i flere observationsstudier har kvinder hyppigere ikkeerkendte stumme infarkter end mænd.

Akut koronar syndrom

Ved akut koronar syndrom (AKS) er ST-elevations-myokardieinfarkt (STEMI) hyppigere hos mænd, mens ustabil angina pectoris eller non-ST-elevations myokardieinfarkt (NSTEMI) er hyppigere hos kvinder.

ST-elevations myokardieinfarkt

Ved STEMI er den foretrukne behandling primær perkutan koronarintervention (PCI) hos både mænd og kvinder, idet

behandlingen sammenlignet med trombolyse reducerer mortaliteten med 20-40% hos begge køn [6]. På trods af samme relative behandlingsgevinst ved primær PCI er kvinders mortalitet generelt dobbelt så høj som mænds, og kvinder har flere vaskulære komplikationer i relation til PCI [6].

I Euro Heart Acute Coronary Syndrome Survey [2, 3], som inkluderede 10.253 konsekutive patienter med akut koronar syndrom, var præsentationen STEMI hos henholdsvis 43% mænd og 38% kvinder. Kvinderne var gennemsnitligt ti år ældre end mændene (71 år vs. 61 år) og havde hyppigere diabetes og hypertension, mens mændene hyppigere var rygere, tidligere havde haft akut myokardieinfarkt (AMI) eller tidligere havde fået foretaget revaskularisering. Andelen af mænd med STEMI aftog med stigende alder, mens dette ikke var tilfældet for kvinder.

Flere mænd end kvinder blev behandlet med primær PCI eller trombolyse, og kønsforskellen var til stede i alle aldersklasser, fraset aldersgruppen < 55 år. Flere kvinder end mænd fik komplikationer i form af hjertesvigt, lungeødem og kardiogent shock, og mortaliteten under indlæggelsen var højere hos kvinder (10,1%) end hos mænd (5,4%), svarende til en risiko på 1,97 (95% konfidensinterval (KI): 1,55-2,51) eller en aldersjusteret risiko på 1,24 (95% KI: 0,96-1,60) [3].

Non-ST-elevationsmyokardieinfarkt og ustabil angina pectoris

AKS med ustabil angina pectoris og NSTEMI behandles med invasiv strategi, dvs. medicinsk stabilisering efterfulgt af subakut koronararteriografi og PCI inden for syv dage [1]. Den invasive behandlingsstrategi er i mange undersøgelser dokumenteret at være fordelagtig hos mænd sammenlignet med

Faktaboks

Kvinder med iskæmisk hjertesygdom

har hyppigt atypiske symptomer – og i en senere alder;
har flere risikofaktorer;
er underdiagnosticerede;
er underbehandlede;
er underrepræsenterede i kliniske undersøgelser;
har flere komplikationer og dårligere prognose

Der er behov for

bedre viden og oplysning om kønsforskelle;
bedre diagnostiske strategier;
bedre udnyttelse af eksisterende behandlinger;
udvikling af mere kønsspecifikke behandlingsstrategier

konservativ strategi, men hos kvinder er den invasive strategi mere kontroversiel [7]. Kun i undersøgelser med meget tidlig invasiv intervention, dvs. PCI inden for 48 timer og samtidig behandling med glykoproteinhæmmer, har man påvist signifikant reduktion i død og AMI hos kvinder, mens undersøgelser med senere invasiv intervention (dvs. inden for syv dage, og som det foregår i Danmark [1]) ikke er dokumenteret gunstig hos kvinder sammenlignet med en mere konservativ strategi [7].

Ved koronararteriografi har kvinder både i forbindelse med AKS og ved stabil angina pectoris generelt mindre udbredt koronarsygdom end mænd [2]. Flere kvinder end mænd har etkarsygd, og færre kvinder har trekarsygd eller hovedstammestenoze [2]. Hos ca. 20% af kvinderne påvises der ikke signifikant koronarsygdom på trods af en klinisk præsentation med iskæmi i elektrokardiogram, forhøjede iskæmimarkører eller definatorisk NSTEMI (2). Mikrovaskulær dysfunktion synes at spille en vigtig rolle hos disse kvinder, men der foreligger ikke dokumenterede strategier for diagnostik eller behandling af dette formentlig tidlige stadie af arteriosklerose. Ved kroniske brystsmertter uden signifikant koronarsygdom har prognosen hidtil været opfattet som ganske god, men nyere undersøgelser har vist en øget risiko for kardiovaskulære hændelser [8].

I Euro Heart Survey [2, 3] fandt man ustabil angina og NSTEMI hos henholdsvis 49% mænd og 55% kvinder med AKS. Kvinderne var i gennemsnit seks år ældre end mændene (71 år vs. 65 år) og havde som ved STEMI hyppigere flere risikofaktorer og komplikationer end mænd.

I alle aldersklasser fik mænd i højere grad end kvinder udført koronararteriografi, PCI og koronar bypassoperation (CABG) under indlæggelsen, og flere mænd end kvinder blev behandlet med acetylsalicylsyre (ASA) og betablokker ved udskrivelsen. Mortaliteten under indlæggelsen var lidt højere hos kvinder end hos mænd, 2,5% vs. 2,1%, men efter justering for alder var der ingen forskel i risiko for død (risiko 0,82, 95% KI: 0,56-1,21).

Stabil angina pectoris

Angina pectoris er det hyppigste debutsymptom hos kvinder, og selv om iskæmisk hjertesygdom er hyppigere hos mænd, tyder flere undersøgelser (paradoksalt nok) på, at prævalensen af stabil angina pectoris er lige så høj hos kvinder som hos mænd. Den tidligere opfattelse af en speciel gunstig prognose hos kvinder har ikke kunnet dokumenteres i nutidige undersøgelser [4, 9].

I en nyligt publiceret finsk registerundersøgelse med 67.832 kvinder og 50.691 mænd var der ingen kønsforskelle i incidensen af stabil angina pectoris (kønsratio 1,07), og ved fireårsopfølgning havde kvinder samme relative risiko for kardiovaskulær død som mænd i forhold til baggrundsbefolkningen [9].

I Euro Heart Survey on Stable Angina [4], som inkluderede 3.779 patienter (gennemsnitsalder 61 år, 42% kvinder), der

havde nyopstået stabil angina pectoris og var henvist til en kardiolog, blev kvinder i signifikant mindre grad end mænd henvist til arbejdstest (odds-ratio (OR): 0,72), koronararteriografi (OR: 0,56) og revaskularisering – også efter justering for alder, komorbiditet samt symptomsværhedsgrad og -varighed. Ligeledes blev kvinder i mindre grad end mænd behandlet med statin og ASA både ved henvisningen og efter et års opfølgning, også selv om iskæmisk hjertesygdom var angiografisk dokumenteret. Kvindeligt køn var relateret til øget risiko for død og AMI (*hazard ratio* 2) – uafhængigt af alder, komorbiditet og andre risikofaktorer [4].

Medicinsk behandling

ASA er veldokumenteret som sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom og ved AKS hos både mænd og kvinder, hvor ASA reducerer kardiovaskulære hændelser med ca. 25%. Som primær profylakse forebygger ASA AMI og kardiovaskulær død hos mænd, og apopleksi – men ikke AMI – hos kvinder [10].

Clopidogrel i kombination med ASA reducerer kardiovaskulære hændelser med 25-30% i op til 12 måneder efter AKS og PCI hos mænd, mens en mindre og ikke statistisk signifikant reduktion ses hos kvinder [10]. Kønspecifikke data for clopidogrel ved andre indikationer er begrænsede.

Statinbehandling er en effektiv sekundær profylakse hos begge køn [10] med en reduktion af den relative risiko for kardiovaskulære hændelser på ca. 25% i en større metaanalyse af ca. 80.000 patienter (ca. 25% kvinder). Effekten af statin som primær profylakse er ligeledes veldokumenteret hos mænd, mens effekten ikke er fundet at være statistisk signifikant hos kvinder. Betablokkere synes at forebygge kardiovaskulær død efter AMI i samme grad hos mænd og kvinder [10], men pga. mindre distributionsvolumen og nedsat *clearance* har kvinder højere serumkoncentration og mere udtalt reduktion i hjertefrekvens og blodtryk end mænd.

ACE-hæmmer-behandling som primær og sekundær profylakse ved iskæmisk hjertesygdom uden samtidig hjerteinsufficiens er kontroversiel [10], idet der hos mænd med både moderat og høj risiko ses reduktion i kardiovaskulære hændelser, mens tilsvarende effekt kun er dokumenteret hos kvinder med høj risiko for iskæmisk hjertesygdom.

Konklusion

Ved iskæmisk hjertesygdom er der vigtige kønsforskelle i fremtræden, diagnostik og behandling, som kræver særlig opmærksomhed. Resultaterne af mange undersøgelser tyder på, at kvinder med både akutte og kroniske symptomer på iskæmisk hjertesygdom er underdiagnosticerede og underbehandlede sammenlignet med mænd. Ved manifest iskæmisk hjertesygdom udnyttes rekommanderede invasive, medicinske og profylaktiske behandlinger i ringere grad hos kvinder, og kvinders generelle underrepræsentation i kliniske undersøgelser har begrænset vor viden om den optimale behandling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

I lyset af kvinders øgede risiko for komplikationer og ringere prognose ved iskæmisk hjertesygdom er der et klart behov for bedre forståelse af kønsspecifikke forskelle i patofysiologi, diagnostik og behandling – og ikke mindst problemets omfang og konsekvenser i Danmark.

Korrespondance: *Jytte Jensen*, Kardiologisk Sektion, Medicinsk Afdeling M, Glostrup Hospital, Region H, DK-2600 Glostrup. E-mail: jjjen@glo.regionh.dk

Antaget: 19. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Dansk Cardiologisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af akut koronar syndrom. København: Cardiologisk Forum, 2005.
2. Hasdai D, Porter A, Rosengren A et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1466-9.
3. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-95.
4. Daly C, Clemens F, Sendon JLL et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
5. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL et al. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester heart attack study). *Am J Cardiol* 2004;606-8.
6. Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
7. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. *Circulation* 2005;111:940-53.
8. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored women's ischaemia syndrome evaluation (Wise) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408-15.
9. Hemmingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404-11.
10. Jochman N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:1585-95.

Effekten af perkutan koronar intervention hos kvinder med iskæmisk hjertesygdom

1. reservelæge Lene Holmvang & overlæge Hans Mickley

Rigshospitalet, Hjertemedicinsk Klinik B, og Odense Universitetshospital, Hjertemedicinsk Afdeling B

Trods en faldende dødelighed for begge køn igennem de seneste 40 år, er hjerte-kar-sygdom fortsat den hyppigste dødsårsag blandt danske kvinder. I 2005 døde flere end 9.000 kvinder som følge af hjerte-kar-sygdom, 38.500 blev indlagt mindst en gang med hjerte-kar-sygdom, og flere end 500.000 indløste en recept på hjertemedicin. I Danmark dør flere kvinder end mænd af hjerte-kar-sygdom, men blandt personer under 75 år er der dobbelt så mange dødsfald blandt mænd som blandt kvinder. Generelt er kvinder i gennemsnit ti år ældre end mænd, når de får diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom (IHS). Risikofaktorer for udvikling af IHS er ens hos de to køn, men resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at kvinder har en større vulnerabilitet over for risikofaktorer som diabetes, hypertension og dyslipidæmi.

Invasiv behandling af IHS omfatter ballonudvidelse (PCI) eller koronar bypassoperation. Målet med invasiv behandling er primært symptomlindring, men hos visse patientgrupper er der også en prognoseforbedrende effekt. Beslutningen om kirurgi versus PCI afhænger som regel af koronarpatologi, hvor bypassoperation foretrækkes ved trekarssygdom eller

venstre hovedstamme-stenose, men også konkurrerende faktorer som f.eks. diabetes, høj alder og svær lungesygdom har indflydelse på valget af procedure.

I Danmark blev der i 2005 blandt kvinder udført 2,9 koronararteriografier (KAG) for hver PCI-procedure. Det tilsvarende tal var 2,2 KAG'er pr. PCI for mænd. For koronar bypassoperation var forholdet 1:16,4 blandt mænd og 1:13,8 blandt kvinder [1]. I opgørelsen skelnes der ikke mellem patienter henvist med stabil eller ustabil IHS. Selv om det således ikke tyder på, at danske kvinder, der er under mistanke for at have IHS, har ringere adgang til invasiv diagnostik end danske mænd, har man i udenlandske registerstudier påvist, at kvinder med akut koronar syndrom behandles mindre aggressivt end mænd på trods af en højere forekomst af risikofaktorer som hypertension og diabetes [2].

PCI kan være forbundet med flere komplikationer og ringere symptomatisk effekt hos kvinder end hos mænd, selv om forskellene ser ud til at mindskes i takt med den stærkt stigende invasive aktivitet. I denne statusartikel gives der en kort oversigt over evidensen for effekten af PCI-behandling hos kvinder med forskellige manifestationer af IHS.

Stabil iskæmisk hjertesygdom

I PCI-behandlingens vorden benyttede man simpel ballon-dilatation. Oprindeligt var målgruppen patienter med stabil IHS, og de fleste registre fra 1980'erne og de tidlige 1990'ere