

Koronarsykdom hos kvinner

Forekomst og diagnostikk



En litteraturoppgave av:

ThuyMi Nguyen

Vår 2007

Veileder: Overlege dr.med. Cecilie Risøe
Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus

Sensor: Overlege dr. med Sigrun Halvorsen, Ullevål Universitetssykehus.

Det medisinske fakultet



**UNIVERSITETET
I OSLO**

Innholdsfortegnelse

BAKGRUNN

FOREKOMST

Prevalens

Patofysiologi

RISIKOFAKTORER

Røyking

Diabetes og arv

Hormoner: Østrogen, menopause og koronarsykdom hos kvinner

DIAGNOSTIKK

Anamnese

Alders og kjønnsforskjeller i utredning

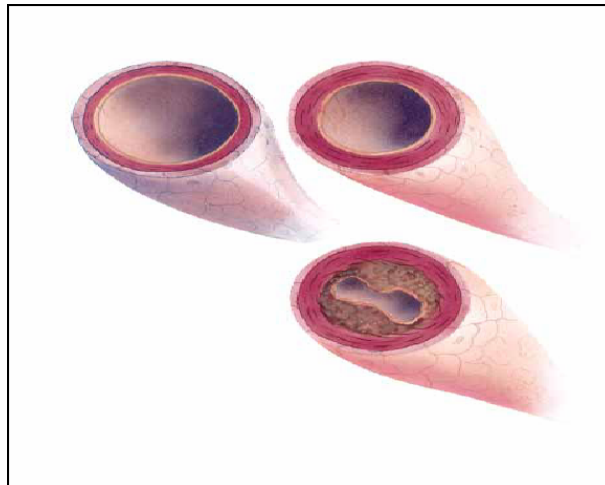
Iskemiagnostikk

Invasiv diagnostikk

DISKUSJON

AVSLUTNING

LITTERATURLISTE



BAKGRUNN

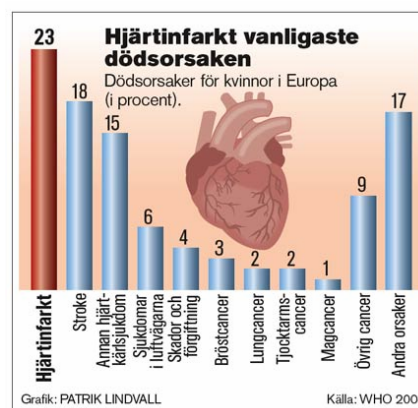
Det har i den siste tiden vært mye fokus på kvinner og hjerte- og karsykdommer i forhold til diagnostikk og behandling som gruppe og sammenlignet med menn. Hjertekarsykdommer tar livet av flere kvinner enn menn og er viktigere dødsårsak hos kvinner enn alle kreftformer til sammen. Ifølge Dødsårsaksregisteret skyldes 39 % av dødsfallene i 2003 hjerte-karsykdom (1). I Norge dør flere kvinner enn menn av hjertesykdom. Av de 16.623 personene som døde av hjertesykdom her i landet i 2003 var 54 prosent kvinner. Kvinner som dør av hjertesykdom er ofte eldre enn menn som dør av samme sykdom.

Den typiske hjertepasienten er ikke lenger en middelaldrende mann, men en eldre kvinne. Likevel overses kvinners symptomer lettere av helsevesenet. Kvinner har andre symptomer på hjertelidelser enn det som anses som typiske fordi symptomatologien opprinnelig er beskrevet hos menn. Det hevdes også i flere internasjonale studier at hjertesyke kvinner blir dårligere behandlet enn menn.

Diagnostikk og behandling av kardiovaskulær sykdom hos kvinner er kanskje en av de store medisinske utfordringer. Koronar hjertesykdom, hjertesvikt, hypertensjon og andre former av aterosklerotiske tilstander representerer en utfordring som forårsaker død og uførhet hos alt for mange kvinner i de vestlige landene. Hver fjerde kvinne vil i løpet av livet utvikle koronarsykdom (2). Dette bør kvinner være seg bevisst, og de bør innrette livsstilen sin slik at risikoen for sykdom minimaliseres eller at sykdomsutviklingen i alle fall utsettes lengst mulig hos de som er særlig disponerte.

På denne bakgrunn er det de siste årene igangsatt to store kampanjer. American Heart Association and American College of Cardiology's **Go red for women campaign** ble lansert i februar 2004 og er publikumsrettet. Kampanjen har som mål å bevisstgjøre kvinner om at de også kan rammes av hjertesykdom. Kvinner bør kjenne symptomene og vite hvor viktig det er å søke hjelp raskt. European Society of Cardiology lanserte i 2005 **Women at heart**, en profesjonsrettet kampanje som setter søkelyset på mer og bedre forskning og på det å øke legers bevissthet om at hjertesykdom også rammer kvinner (3). I Norge er det også tidligere blitt påpekt behov for en kjønns spesifikk tilnærming til kvinners hjerter(4), men det er fortsatt mye ugjort.

Temaet koronarsykdom hos kvinner er meget omfattende. Jeg har derfor valgt å avgrense oppgaven til i hovedsak å omfatte forekomst, sykdomsutvikling og diagnostikk. Om kvinner får like god behandling for hjertesykdom som menn og dokumentasjon av behandlingseffekter hos kvinner er viktige og interessante områder, men oppgaven ville da bli for omfattende i forhold til gitte rammer.



Kilder: WHO 2004, Aftonbladet Sverige, 8. mars 2007.

FOREKOMST

Prevalens

Dødsårsaksregisteret gir informasjon om antatt dødelighet (mortalitet) av hjertesykdom i befolkningen og er på tross av sine feilkilder som usikker diagnoseregistrering den mest pålitelige informasjonen vi har i Norge når det gjelder endringer i sykdomsforekomst. Norge mangler sykdomsregistre som ville kunne si noe om endringer i morbiditet (forekomsten av kardiovaskulær sykdom), både hvor mange som har sykdom (prevalens) og hvor mange nye tilfeller det er over en gitt tid (insidens). Dette betyr at vi ikke kjenner prevalensen av kardiovaskulære sykdom, verken hos kvinner eller menn. Men vi vet at hjertesykdom er den ledende dødsårsaken hos kvinner og står for flere dødsfall enn alle typer kreft til sammen (5,6). Dødeligheten har falt hos begge kjønn i aldersgruppen 40-74 år, se figur 1

Iskemisk hjertesykdom. Aldersstandardisert dødelighet per 100 000 innbyggere, 40-74 år, 1969-2003.

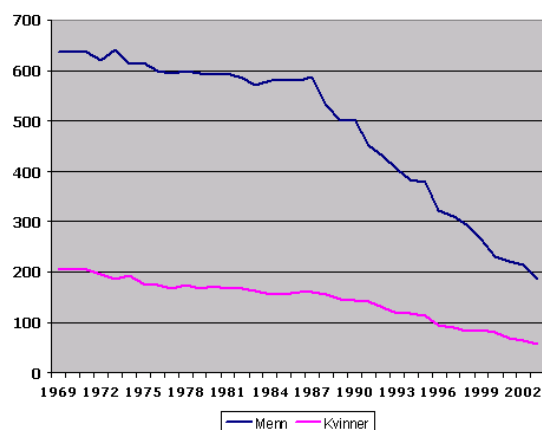
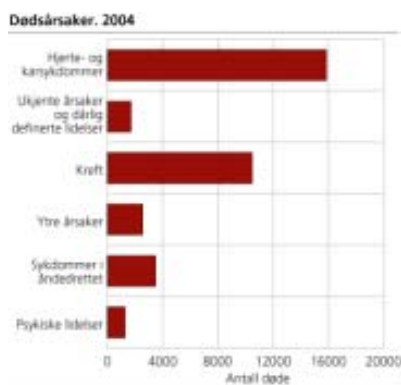


Fig. 1 (7)

Forekomsten av koronarsykdom synes å ha endret seg over de siste tiårene. En finsk registerundersøkelse påviser at panoramaskiftet fra en sykdom som tar livet av middelaldrende menn til en kronisk tilstand hos eldre kvinner allerede har funnet sted (8). Det er overveiende sannsynlig blant annet basert på dødelighet i yngre aldersgrupper og sykehusinnleggelses med akutt hjerteinfarkt at denne beskrivelsen også gjelder for norske forhold. Den typiske hjertepasienten er ikke lenger «middelaldrende» menn. Aldersutviklingen i befolkningen og bedring av risikofaktorer vil forsterke tendensen til at koronar sykdom primært gjelder eldre mennesker. I 2005 utgjør kvinner 60 % av den norske befolkningen over 70 år, og andelen stiger med alder (9). I årene fremover kan vi vente at stadig flere av pasientene er mellom 70 og 80 år gamle når de får sine første symptomer. Mange vil fortsatt være relativt spreke og ha gode leveutsikter de nærmeste årene om de får optimal behandling.



<http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/>

Patofysiologi for aterosklerose og koronar hjertesykdom

Aterosklerose er den helt dominerende årsak til koronar hjertesykdom (10,11). Aterosklerose er en patologisk, kronisk prosess og ikke en ufravikelig, normal konsekvens av aldring. Aterosklerose starter tidlig i livet og angriper store og mellomstore arterier og begynner med avleiring av kolesterolrike lipoproteiner, først og fremst low density lipoprotein (LDL) i arterienes innerste lag, intima. Lipoproteiner sirkulerer i plasma, og endotelcellene som dekker innsiden av åreveggen, er permeable for LDL slik at det pågår en kontinuerlig transport av lipoproteiner til og fra åreveggen. Kolesterol kan ikke brytes ned i åreveggen. Et annet lipoprotein (HDL) har blant annet som oppgave å transportere kolesterol fra blodåreveggen tilbake til leveren hvor kolesterolet kan brytes ned og skilles ut.

Høyt blodtrykk og røyking påvirker utvikling av aterosklerose i ugunstig retning uten at man med sikkerhet kjenner mekanismene(11). Aterosklerose forekommer når det er tilstrekkelig høyt plasma-kolesterol. Retensjon av LDL-kolesterol i disponerte avsnitt av arteriene er en nøkkelhendelse i den aterosklerotiske skade (12). Denne opphopning av lipider setter i gang en reaktiv inflammatorisk prosess med frigjøring av toksiske substanser og innvekst av glatte muskelceller. Muskelcellene danner en bindevevskapsel mot blodårens lumen, som dekker underliggende lipider og inflammatoriske celler i den aterosklerotiske lesjon (plakket). Det aterosklerotiske plakk består altså av en kapsel av varierende tykkelse og en indre kjerne med varierende mengde lipider, betennesceller og fibrotisk bindevev. Morfologiske forhold ved plakket er helt avgjørende for den videre sykdomsutvikling. Etter hvert som plakket blir større, vil det kunne føre til en lokal stenose i arterien. Dette gir redusert blodstrøm og oksygentilførsel til områder distalt for plakket. Iskemisk smerte oppstår når oksygenbehovet blir større enn tilbudet, som for eksempel ved fysiske anstrengelser eller ved økt sympatisk nerveaktivitet under psykisk stress.

Angina pectoris er i seg selv en godartet tilstand, og prognosen er god så lenge man kan unngå trombotiske komplikasjoner. Det er trombose i tilslutning til det aterosklerotiske plakk som snur en ellers godartet tilstand til en livstruende tilstand, og som er ansvarlig for de akutte koronarsyndromer - som ustabil angina pectoris, akutt hjerteinfarkt og plutselig død. Plakkets vulnerabilitet, dets tendens til å disponere for trombose, har vist seg å være viktigere enn plakkets størrelse og stenosegrad. Vulnerable plakk har tynnere kapsel og inneholder flere betennesceller enn stabile plakk (10,11).

Inflamasjon og «eksterne» faktorer kan bidra til å svekke kapselen slik at den lettere sprekker. Eksterne faktorer som er «rupturtriggere» kan være blodtrykk, pulstrykk, hjertets kontraksjon eller spasmer i blodårene. Økt aktivitet i det sympatiske nervesystem med plutselig økning av blodtrykk, hjertefrekvens og kontraktilitet bidrar sannsynligvis til å trigge plakkruptur. Omtrent 75 % av alle akutte koronarsyndromer (inkludert akutt hjerteinfarkt) skyldes plakkruptur. De resterende tilfeller skyldes en overflatisk erosjon i kapselen hvor koagulasjonsfaktorene aktiveres av kollagen under endotelcellen (10,11).

Hovedpoenget er at det kan sies å eksistere en «benign» og en «malign» variant av det aterosklerotiske plakk. Det benigne plakk er stabilt og har liten tendens til sprekkdanning, blant annet fordi det inneholder en relativt liten andel lipider i kjernen. Slike plakk kan gi angina pectoris, men gir sjeldnere hjerteinfarkt. Det maligne plakket er ustabil, er disponert for ruptur og er morfologisk karakterisert av en stor, lipidrik kjerne eller en tynn og fragil kappe. Atherosclerotisk sykdom i koronarkarene kan gi angina pectoris, hjerteinfarkt og hjertesvikt som følge av gjennomgått hjerteinfarkt.

RISIKOFAKTORER

Risiko for koronarsykdom kan estimeres ut fra alder, kjønn, systolisk blodtrykk, nivået av total kolesterol, røykevaner og eventuell forekomst av diabetes (13). Hovedtendensen er at kvinner blir hjertesyke 10-15 år etter menn. Det er ikke holdepunkter for at de klassiske og veletablerte risikofaktorer for hjerteinfarkt (alder, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, blodtrykk og røyking) virker vesentlig forskjellig hos menn og kvinner (11). Den relative risiko, eller risikoendring per enhet endring i risikofaktornivå, er ganske lik for menn og kvinner med unntak for røyking og diabetes som synes å være sterkere risikofaktor for yngre kvinner enn for menn. Nivået av risikofaktorene er noe forskjellig hos menn og kvinner. Frem til 60 - 70 års alder har kvinner noe lavere nivå av LDL-kolesterol og blodtrykk enn menn, mens det er omvendt i eldre aldersgrupper.

Nivået av HDL-kolesterol, som er involvert i kolesteroltransport fra perifere kar til lever og som beskytter mot hjerteinfarkt, er likt hos begge kjønn frem til puberteten (14). Da synker nivået hos gutter og forblir lavere hos menn enn hos kvinner gjennom hele livet. HDL-kolesterol er faktisk den eneste av de etablerte risikofaktorer for hjerteinfarkt hvor kvinner er begunstiget i forhold til menn gjennom hele livet (15). Tidligere var det også færre kvinner enn menn som røykte, nå er det omvendt. Det lave HDL-nivået hos menn kan skyldes kjønnshormonet testosteron. Eksperimenter har vist at fysiologiske konsentrasjoner av testosteron senker nivået av HDL-kolesterol hos menn tilsvarende forskjellen i HDL-nivå mellom menn og kvinner (16). Dette kan forklare reduksjonen av HDL-kolesterol hos gutter i forbindelse med puberteten (14).

De klassiske risikofaktorene for hjerteinfarkt er også risikofaktorer for generell aterosklerose (17). Høye nivåer av LDL-kolesterol, høyt systolisk blodtrykk og røyking øker risiko for aterosklerose, mens et høyt nivå av HDL-kolesterol virker beskyttende. Hvordan risikofaktorene virker på plakksammensetningen vet man lite om.

Studier i vestlige land har vist at kvinner der har 0,25 - 0,3 mmol/l høyere HDL-kolesterolnivå enn menn (18). I en prospektiv observasjonsstudie av 14 786 middelaldrende finske menn og kvinner var forekomsten av koronar hjertesykdom tre ganger høyere og den koronare mortaliteten fem ganger høyere hos menn enn hos kvinner (18).

Røyking

Røyking ser ut til å gi en større risikoøkning blant kvinner og fjerner kvinners "beskyttelse" mot hjerteinfarkt før overgangsalderen, altså omkring 50-årsalderen (11). Sykdomsrisikoen øker sterkt med økende alder. Røyking oppfattes som en større enkelt risikofaktor hos kvinner enn hos menn og som en spesielt stor risikofaktor for unge kvinner.

En prospektiv norsk undersøkelse publisert i 1978 som omfattet vel 26 000 menn og kvinner, er tilsynelatende i konflikt med denne oppfatningen (19). Dødsrisiko for hjerteinfarkt blant røykende i forhold til ikke-røykende menn var firedoblet i alderen 35 - 54 år (19). For menn i alderen 55 - 69 år var forholdet 1,4 : 1. Tilsvarende forholdstall for kvinner i aldersgruppen 35 - 54 år og 55 - 69 år var henholdsvis 1,8 : 1 og 1,2 : 1. En mulig forklaring kan være at langt færre kvinner enn menn røykte før 1970. En annen prospektiv befolkningsundersøkelse med langtidsoppfølging publisert i 1998 (20) støtter oppfatningen av røyking i sterk grad øker risiko hos kvinner, se tabell 1.

Tabell 1 Justert relativ risiko (95 % konfidensintervall) for hjerteinfarkt etter 12,3 års oppfølgingstid hos 11 472 kvinner og 13 191 menn i relasjon til røykestatus. Omarbeidet etter Prescott og medarbeidere (20)		
	Kvinner	Menn
Aldri røykt	1,0	1,0
Tidligere røykt	1,05 (0,75 - 1,50)	1,11 (0,86 - 1,42)
Røykere		
Inhalerer ikke	1,82 (1,39 - 2,41)	1,37 (1,06 - 1,78)
Inhalerer (g/dag)		
1 - 14	2,76 (2,08 - 3,68)	1,60 (1,24 - 2,07)
15 - 24	3,27 (2,42 - 4,42)	1,75 (1,37 - 2,23)
> 24	2,82 (1,45 - 5,46)	2,09 (1,58 - 2,77)

Menn som dør av røyking mellom 40 og 70 år gamle, taper i gjennomsnitt 14 leveår. Kvinner taper 20 leveår viser den nye rapporten "Hvor dødelig er røyking?" fra Folkehelseinstituttet. Forskere har funnet at røyking tar flere leveår enn tidligere beregninger viser. Hjerte-karsykdom er hyppigste dødsårsak - ikke lungekreft (21). Noe færre kvinnelige enn mannlige røykere dør av hjerte-karsykdom før 70 års alder. Dette henger sammen med at kvinner generelt lever lenger enn menn og er mindre utsatt for hjerte-karsykdom tidlig i livet (21).

Røykere har høyere triglyserid- og lavere HDL-kolesterolverdier enn ikke-røykere, de er relativt glukoseintolerante og hyperinsulinære (22). Uavhengig av koronar aterosklerose forsnervrer røyking både epikardiale og myokardiale motstandsarterier (22).

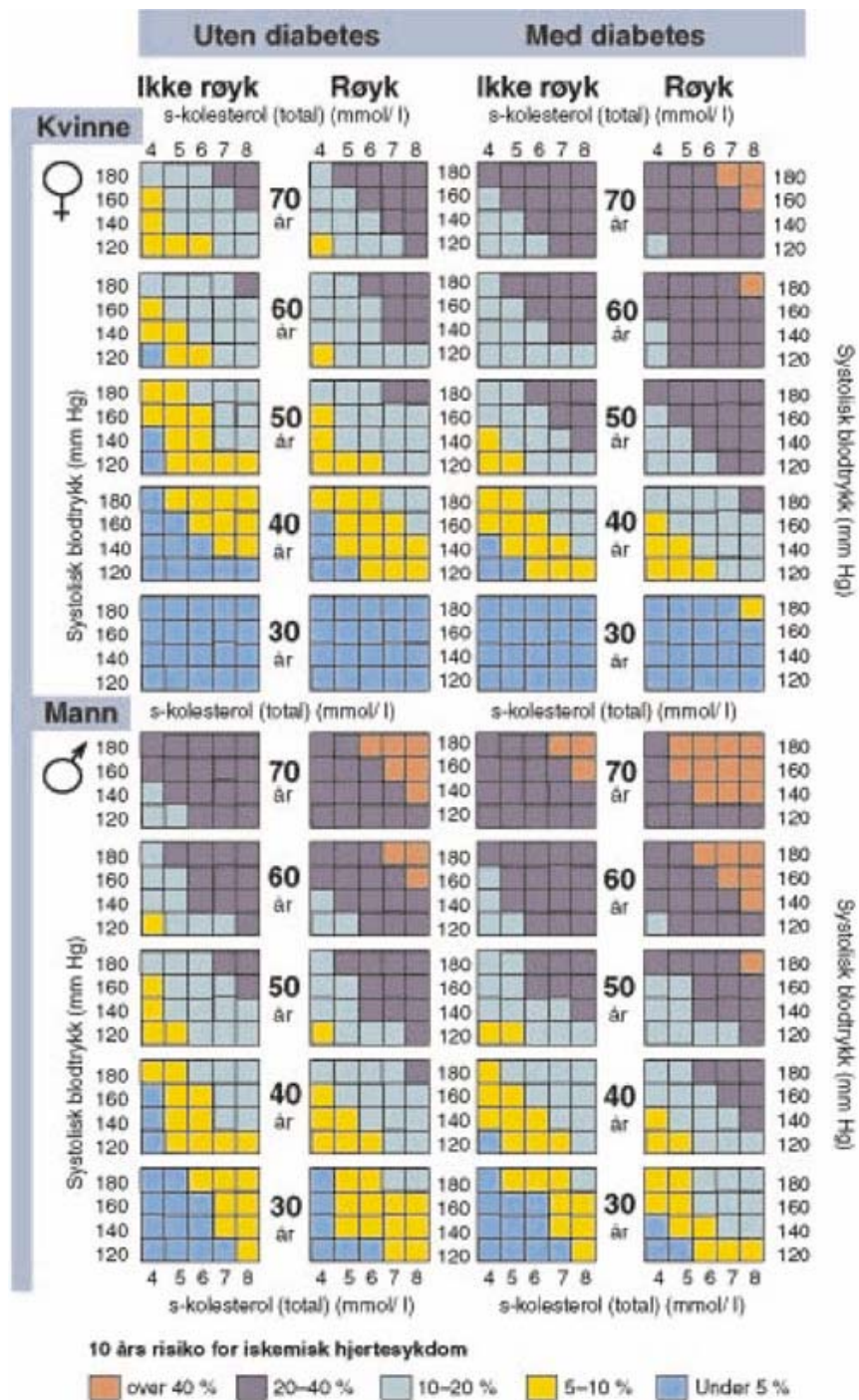
Diabetes og arv

En undersøkelse ved Ullevål universitetssykehus har påvist at kvinner med to eller flere nære slektninger er mer enn ti ganger så utsatt for hjerte- og karsykdommer som menn med samme arvelige belastning (23). Dette funnet betegnes som overraskende.

Ved type 2-diabetes er kardiovaskulær risiko relatert til alder, blodtrykk, lipidforstyrrelser, glukosebalanse og albuminuri. Hos menn vet vi at for hver enkelt av disse faktorene er risikoen for kardiovaskulære hendelser 2-4 ganger større enn hos ikke-diabetikere. Ikke-diabetiske kvinner har vanligvis en lavere risiko for slike hendelser enn ikke-diabetiske menn. Men denne forskjellen forsvinner når kvinner utvikler prediabetiske eller diabetiske metabolske forstyrrelser, som glukoseintoleranse. Det er nylig publisert data fra en observasjonell studie som tyder på at diabetes er en sterkere pådriver av den aterosklerotiske prosessen hos kvinner enn hos menn og at forandringene finner sted i den prediabetiske fasen (24). Diabetes representerer en klar risiko for utvikling av premenopausal hjertesykdom og opphever kjønnsforskjellen. Diabetes er kanskje den viktigste risikofaktor hos kvinner. Den aldersjusterte prevalens av kardiovaskulær sykdom er nesten 2 ganger høyere hos diabetiske versus ikke-diabetiske kvinner (25). Risikoøkningen forbundet med diabetes er betydelig større for kvinner enn for menn (26).

Ifølge Nurses' Health-studien, der 121 000 kvinner ble fulgt i opptil 20 år, øker diabetes – og særlig langvarig diabetes – risikoen for kardiovaskulær død 6-10 ganger. Langvarig diabetes og diagnostisert kardiovaskulær sykdom gir opptil flere ganger økt risiko (27).

Fig 2. Eksempel på verktøy for å anslå 10 årsrisiko for iskemisk hjertesykdom for kvinner og menn (28, 29).



Slik anvendes figuren:

- 1 På grunnlag av personens kjønn, diabetes, røykestatus, alder, aktuelle systoliske blodtrykk og totalkolesterol bestemmes den 10-årige risiko for iskemisk hjertesykdom.
- 2 Fargen i den rubrikk som angir pasientens risikostatus jevnføres med den ovenstående tabell som angir personens absolutte 10-års risiko for iskemisk hjertesykdom.
- 3 Risikoen er høyere enn vist hos personer med familær hyperkolesterolemi, forekomst av iskemisk hjertesykdom hos 1. grads slekt, HDL-kolesterol under 1,0 mmol/l og når personen nærmer seg neste alderstrinn.

Hormoner

Hvilken rolle kjønnshormoner spiller som risikofaktor er uavklart, men endogen østrogenmangel hos yngre kvinner synes å være en potent risikofaktor (25).

Nye undersøkelser avslører en kompleks interaksjon av risikofaktorer og reproduktive hormoner som påvirker både vaskulær funksjon og metabolisme (30). I motsetning til hos menn hvor lave testosteronverdier er assosiert med kardiovaskulær sykdom, enten som årsak eller virkning, er det hos kvinner konsistente holdepunkter for at høye androgennivåer er assosiert med kardiovaskulære risikofaktorer og utvikling av koronar hjertesykdom (11,31).

Testosteronets virkning på HDL er allerede nevnt på side 6. Det er naturlig å tenke seg at kjønnshormoner spiller en nøkkelrolle for utviklingen av koronar hjertesykdom, men hvordan og hvor mye kjønnshormoner (androgener og østrogener) betyr for utviklingen av koronar hjertesykdom hos kvinner og menn, synes fortsatt å være langt fra kartlagt (32). Østrogener syntet i observasjonelle studier på 1990-tallet å beskytte mot utvikling av aterosklerose, men effekten av postmenopausal kombinasjonsbehandling i en stor, randomisert undersøkelse kunne ikke bekrefte den gunstige effekten (33). Dette paradokset har vært mye diskutert. Enkelte mener valget av østrogenstype var uheldig (se senere), og siste ordet er kanskje ikke sagt, men på nåværende tidspunkt kan ikke kombinasjonsbehandling med østrogen anbefales som beskyttelse mot utvikling av koronarsykdom hos kvinner.

Østrogen, menopause og koronarsykdom hos kvinner

Menopausens innvirkning på koronare risikofaktorer er ikke helt avklart (34). De fleste studiene viser at østrogensubstitusjonsbehandling reduserer total kolesterolnivå, i hovedsak ved at LDL-kolesterolnivå reduseres (35). Man antar at østrogen kan beskytte mot koronarsykdom dels via en gunstig effekt på LDL- og HDL-kolesterolnivået og dels via en direkte effekt på blodårer, koagulasjonssystemet og det fibrinolytiske system (36). Derimot øker triglyseridnivået i serum med 15-40 % ved P-pillebruk og med 5-10 % ved peroral østrogenbehandling (37). Om dette har noen klinisk betydning er usikkert. Transdermal hormonbehandling synes ikke å påvirke triglyseridnivået (37).

Flere observasjonsstudier har vist en mulig sammenheng mellom alder ved menopause og koronarsykdom, deriblant en studie blant adventister som er sterke røykemotstandere av religiøse grunner (38). Blant 35.000 kvinner i Nurses' Health Study som ikke brukte østrogensubstitusjon og som ble fulgt i 18 år, ble økt risiko observert blant røykere, men ikke blant aldri-røykere (28). Forfatterne postulerer at den tilsynelatende økte risikoen ved tidlig naturlig menopause kan reflektere residualkonfundering av røyking.

Alvorlig aterosklerose er korrelert med høyt nivå av østrogenreseptor- β . Effekten av hormonsubstitusjonsbehandling for kardiovaskulær sykdom hos postmenopausale kvinner er omdiskutert. Kjennskap til ulike østrogenreseptorerens betydning for vaskulær funksjon kan være viktig for valg av hormonterapi. I en ny studie ble fordelingen av østrogenreseptor- α og østrogenreseptor- β i koronararterieveggen hos kvinner undersøkt (39). Reseptornivåene ble relatert til graden av aterosklerose.

Autopsimateriale fra ni premenopausale og 45 postmenopausale kvinner ble studert. Begge reseptortypene ble påvist i de ulike lagene av koronararteriene, men østrogenreseptor- β var den dominerende typen i alle lag. Nivåene av østrogenreseptor- β i intima, men ikke av østrogenreseptor- α , korrelerte med graden av forkalkning, og dette var uavhengig av alder og hormonstatus(40).

DIAGNOSTIKK

Anamnese

En god sykehistorie og vurdering av risikofaktorer er fortsatt et av de viktigste diagnostiske verktøyene vi har. Selv om angina pectoris kan gi ukarakteristiske symptomer hos kvinner, har mange kvinner også typiske plager. I vurderingen av om pasienten bør henvises til videre undersøkelser er det viktig å ikke tillegge kjønn avgjørende vekt, men å vurdere symptomene opp mot en samlet riskovurdering. Kvinner med diabetes utvikler aterosklerotisk hjertesykdom og angina parallelt med forekomsten hos menn, og kvinner som røyker, kan få akutt hjerteinfarkt før menopause. Om man velger å bruke risikotabeller for å vurdere 5- eller 10-årsrisiko for sykdom, er det viktig å merke seg at yngre kvinner sjelden kommer opp i en risikogruppe som gir rett til forebyggende behandling med for eksempel statin. Dette skyldes at de få kvinnene som har høy risiko, drukner i alle kvinnene som først utvikler sykdom i høyere alder. Enkelte har argumentert med at det kan være viktigere å se på livstidsrisiko for disse kvinnene og ikke følge risikoscoringsystemene slavisk.

Men også eldre kvinner med symptomer på mulig koronarsykdom kan ha vanskeligheter med å få den diagnostikk og behandling de har krav på. Mange studier de siste 20 årene har vist at i alle fall amerikanske kvinner har hatt suboptimal tilgang til invasiv hjerteutredning. Dette skyldes delvis at kvinner ofte har mer diffuse og ukarakteristiske symptomer ved koronar hjertesykdom og er derfor vanskeligere å diagnostisere (41). Amerikansk finansiering av helsetjenesten (forsikringsordninger) kan også spille inn, likeledes at de ikke-invasive testene som arbeids-EKG er mer uspesifikke hos kvinner. Men også ferske europeiske studier har vist at kvinner med stabil angina pectoris i mindre grad henvises til koronar angiografi enn menn (42). Dette omtales nærmere senere.

Symptomer

Symptomer hos kvinner er ofte mer diffuse og dermed vanskeligere å gripe fatt i. Kvinner bør bli mer bevisst på at de selv kan bli rammet av hjertesykdom og at de må tilegne seg kunnskap om hvordan symptomene opptrer. Kvinner kan også ha en tendens til å presentere problemene på en forsiktig måte og at legen derfor undervurderer og mistolker symptomene.

Smertene sitter ikke nødvendigvis i brystet, de kan lokaliseres ned mot magen eller mellom skulderbladene, og smertene er heller ikke så klart knyttet opp mot anstrengelse som hos menn. Mange kvinner beskriver smerter både ved aktivitet og i ro. I tillegg rapporterer kvinnene oftere at de blir så fort slitne i forhold til før. Det at symptomene er så forskjellige og uklare, gjør at det også er vanskelig å stille diagnose. Svært mange kvinner også uten koronarsykdom blir fort slitne og har diffust lokaliserte smerter.

Brystmerter er en av de vanligste årsakene til akutt innleggelse i sykehus. Hvert år innlegges 5,3 millioner pasienter i USA med akutte brystmerter (43). Mer enn halvparten av disse er kvinner (44). Rask avklaring av årsaken til smertene er viktig for å redusere risiko for død og alvorlige komplikasjoner (45). En fersk studie fra USA undersøkte hvor mange av pasientene med akutt hjerteinfarkt som hadde brystmerter som hovedsymptom, og fant at bare 54% av kvinnene hadde brystmerter som sitt hovedsymptom versus 69% av menn (46). En annen studie viste at brystmerter var fraværende hos 43% av kvinnene i akuttstadiet ved et akutt hjerteinfarkt (47). Kvinnelige pasienter rapporterer oftere enn menn tungpustenhet som sitt hovedsymptom (46). Hjerteinfarkt uten forutgående angina pectoris er mer uvanlig hos kvinner enn hos menn. Kvinner har i større grad enn menn mangeårige anginaplager uten at de nødvendigvis utvikler hjerteinfarkt.

Noninvasiv diagnostikk

AKG, Arbeidsbelastning

Arbeidsbelastning gir nyttig informasjon om funksjonsnivå og spesielt om iskemisk etiologi (48). Arbeids-EKG er den mest anvendte metode for påvisning av koronar iskemi, men testen brukes også i en rekke andre sammenhenger. Undersøkelsen krever nøyaktig teknisk utførelse og at man bruker fysiologisk egnede testprotokoller. Testresultatene må bedømmes ut fra indikasjonsstillingen, og det er viktig å kjenne til faktorer som kan forstyrre fortolkningen. Arbeids-EKG har større eller mindre diagnostisk og prognostisk verdi avhengig av den populasjonen som undersøkes (Bayes teorem). Som diagnostisk hjelpemiddel i forhold til koronarsykdom er den best egnet når pretestsansynligheten for sykdom er høyest (49).

Arbeids-EKG er derfor en mye bedre undersøkelse for diagnostikk og screening hos middelaldrende menn enn hos middelaldrende kvinner. Hos eldre kvinner burde det være en god undersøkelse ut fra pre-test sannsynlighet, men eldre kvinner er ofte ikke i stand til å anstrenge seg til maksimal belastning, dels på grunn av annen sykdom som gir fysiske begrensninger. Hos kvinner med atypisk brystsmerter og en lav sannsynlighet for koronar sykdom, ytterligere testing bør unngås fordi noen positive resultater vil bli falsk positive. Hos kvinner med en moderat sannsynlighet for sykdom bør AKG være den første undersøkelse fordi den er mest effektiv og lavest kostnad. Denne tilnærmingen gir færre falske-positive resultater og færrest unødvendige angiografier (50).

Myocardperfusjonsscintigrafi med belastning (hjertescintigrafi)

har av mange vært regnet som en bedre test enn arbeids-EKG hos kvinner. Flere radioaktive isotoper kan benyttes, men Technesium og Tallium er mest brukt. Blodforsyningen til ulike deler av hjertemuskulaturen i hvile og ved høy hjertefrekvens sammenlignes i opptak gjort med et gammakamera. Høy frekvens kan oppnås enten ved halvt liggende sykkelbelastning eller på farmakologisk måte ved å sprøyte inn et medikament som gir høy puls. Adenosin gir kortvarig takykardi og er velegnet. Farmakologisk belastning gjør det mulig å undersøke pasienter som ikke kan eller orker å anstrenge seg, men man mister informasjon om funksjonsnivå. Scintigrafi gir diagnostisk informasjon også hos pasienter som har venstre grenblokk i EKG, hos digitalisbehandlede og hos pasienter med pacemakerrytme. Dette er pasientgrupper hvor EKG-forandringene under belastning ikke er tolkbare ved vanlig arbeids-EKG. Myocardperfusjonsscintigrafi er derfor en viktig supplerende undersøkelse for iskemidiagnostikk i spesielle pasientpopulasjoner uavhengig av kjønn.

Begrensende data er tilgjengelig for hvor adekvat metoden er i en kvinnelig populasjon. Noen av de undersøkelser som er gjort, er sammenstilt i tabell 2 (51). Sensitivitet av metoden hos kvinner oppgis i disse studiene svært ulikt, fra 58 til 93 prosent (se tabell) med 75 % som median verdi. Spesifisiteten oppgis til 58 til 97 prosent, medianverdi 87 %. Eldre litteratur påpeker ofte at spesifisitet og sensitivitet hos kvinner er dårligere enn hos menn fordi store mammae kan gi attenuasjonseffekter. Som ved annen bildediagnostikk er metoden operatørvhengig, det vil si avhengig av legen som tolker bildene. Erfarne operatører mener i dag at undersøkelsen er tilnærmet like god hos begge kjønn, og de store forskjellene i tabellen under gjenspeiler muligens forskjeller i tolkningserfaring.

Tabell 2: Sensitivitet og spesifisitet ved isotopundersøkelse hos kvinner (51)

Kilde	Arbeid	Antall kvinner	Sensitivitet %	Spesifisitet %
Freiman et al	Fysisk arbeid	60	75	97
Hung et al	Fysisk arbeid	92	75	91
Melin et al	Fysisk arbeid	93	58	80
Kong et al	Dipyridamol	43	87	58
Chae et al	Fysisk arbeid	243	71	65
Ficaro et al	Fysisk/medisinering	59	86	87
Ficaro et al	Fysisk/medisinering	59	93	98

SPECT: singel photon emission computerized tomography

AC-SPECT: attenueringskorrigert SPECT

Stressekkokardiografi.

Ved stressekkokardiografi bedømmes veggbevegelsene i venstre ventrikkel under arbeidsbelastning eller farmakologisk induisert stress (52). Iskemi diagnostiseres med påvisning av nyoppstått eller forverret patologisk veggbevegelse i ventrikkelen. Metoden har bedre diagnostisk følsomhet enn arbeids-EKG, men krever stor tolkningserfaring og er tids- og personellkrevende. I tillegg fås også informasjon om viabilitet, dvs. om myokard som i hvile har nedsatt eller opphevet funksjon har potensial for bedret funksjon etter revaskularisering. Stressekkokardiografi spiller en viktig rolle i diagnostikk og behandling av koronarsykdom og ble i 2003 utført ved 5 av 6 regionssykehus i Norge, 4 av 12 større sykehus og 3 av 31 små/mellomstore sykehus (53). Et viktig poeng ved stressekkokardiografi som diagnostisk redskap er at det kreves erfaring og spesialopplæring av personell og et stort volum undersøkelser for å ha tilstrekkelig høy sensitivitet. Erfarne operatører oppnår en sensitivitet på 85-90 %, mens erfarne ekkokardiografører uten stressekkotrening bare oppnår 65-70 %, altså ikke vesentlig bedre enn ved arbeids-EKG. Det er ingen data som tyder på kjønnsspesifikke forskjeller ved stressekkokardiografi.

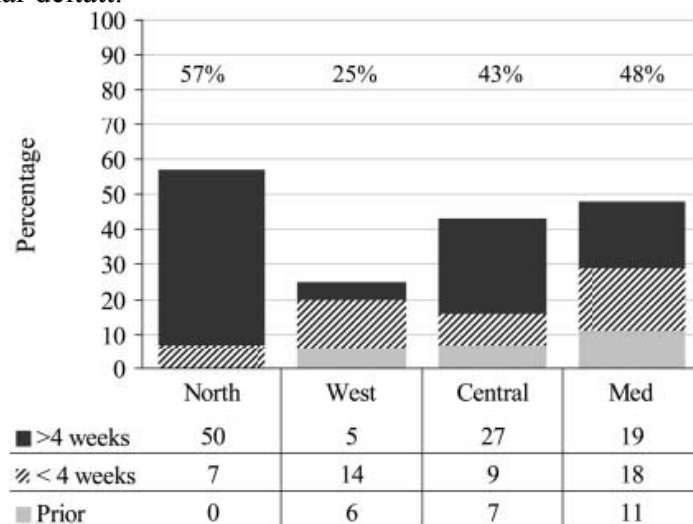
Høyoppløselig ultralyd av intima-medietykkelse i arteria carotis benyttes i økende grad internasjonalt i riskovurdering av pasienter og som effektmål ved behandling som tar sikte på å bremse utviklingen av aterosklerotisk sykdom. (10,17,54,55). Fordi metoden er rask, ufarlig og relativt enkel kan den benyttes i store befolkningsundersøkelser. Dette har gitt unike muligheter til å studere forekomsten av aterosklerose samt hvilke forhold som påvirker risikoen for utvikling. Metoden har derfor vært benyttet også i Norge i Tromsø-undersøkelsen (48) og benyttes i den pågående screeningundersøkelsen i midt-Norge (HUNT 3).

Invasiv diagnostikk

Koronar angiografi (kontrastundersøkelse av hjertets kransårer) har i flere ti-år vært regnet som gullstandarden med hensyn til om pasienten har iskemisk hjertesykdom eller ikke. I 2004 ble det i Norge utført i alt 26.063 koronarangiografier (og 11.098 PCIer) ved de 9 enhetene som utfører nær 100 % av undersøkelsene (53). Koronar angiografi utføres ved alle de 5 regionssykehusene og ved Feiringklinikken, Hjertesenteret i Oslo (tilknyttet Rikshospitalet), Stavanger Universitetssykehus og ved Sykehuset Sørlandet (i 2004 i Kristiansand, nå i Arendal). I tillegg gjøres det noen få prosedyrer i Bodø, se senere.

Terskelen for å få utført koronar angiografi varierer mellom ulike land, har variert over tid og kan variere på grunnlag av for eksempel kjønn og sosioøkonomiske faktorer (forsikringsordninger). I Norge er det nå god angiografikapasitet og stadig flere undersøkelser utføres på

indikasjonen diagnostisk avklaring, det vil si for å se om pasienten har påvisbar kransåresykdom eller ikke. Dette står i kontrast til funnene ved Euro Heart Survey of Stable Angina studien (42) som ”viser” at ventetiden på koronar angiografi er lengst i nord-Europa. Ingen norske sykehus deltok i studien. Dette illustrerer at en hver studie må tolkes med forsiktighet og med nøye gjennomgang av inklusjonskriteriene, enten det dreier seg om pasienter eller hvilke sentra som har deltatt.



Figur 3 Regional distribusjon av bruk og ventetid på utførelse av koronar angiografi hos pasienter med stabil angina. .4uker, mer enn 4uker etter poliklinisk vurdering; Prior, samme dag eller før vurdering; Med, Mediterranean (42).

Ifølge EuroHeart Survey of Stable Angina hadde pasienter på sykehus med invasive muligheter 26% høyere sannsynlig til å få utført angiografi utført enn pasienter ved et sykehus uten dette (42). Signifikant færre kvinner og eldre (over 70 år) fikk utført angiografi med unntak av nord- og vest-Europa hvor også de eldre ble henvist invasiv undersøkelse. Alvorlige symptomer, langvarig sykdom og stort forbruk av antianginøs medikasjon styrket indikasjonen.

Det finnes flere små norske materialer, men få ser spesifikt på om undersøkte kvinner skiller seg fra menn. En av disse er Melberg og medarbeideres undersøkelse i Tidsskriftet i 2005 (56) som er omtalt på side 6. Et annet lite materiale er en retrospektiv gjennomgang av et 10-årsmateriale ved Nordland Sentralsykehus (57), den minste enheten som gjør angiografi i Norge og den eneste som har fått bestå selv om det her kun gjøres undersøkelse, ikke PCI. Kun 837 pasienter var undersøkt i 10-årsperioden, 228 kvinner (27 %) og 609 menn (73 %). Hovedindikasjonene for undersøkelsen var anstrengelsesinduserte brystmerter (84 %) og klaffefeil (11 %). Fra 01. 01. 1993 ble alle pasienter med ustabil koronarsyndrom sendt til undersøkelse i Tromsø, så materialet består i hovedsak av pasienter med stabil angina pectoris. Halvparten av de undersøkte pasientene hadde alvorlig koronar hjertesykdom med stenose i venstre koronararteries hovedstamme og/eller stenose i alle tre hovedgrener av koronararteriene. Mindre enn 10 % av angiografiene var normale (ingen klaffefeil eller signifikant stenose i koronararteriene).

Funn ved koronar angiografi er vist i tabell 3 (57). Undersøkelsen fokuserer ikke på kjønnsforskjeller, men prosentandelen for hvert kjønn lar seg beregne, og jeg har satt disse tallene inn i tabellen som prosenttall i kolonnene kvinner og menn.

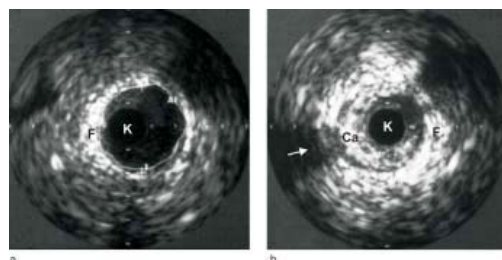
Tabell 3. Koronarangiografiske funn hos 837 pasienter				
Funn	Kvinner	Menn	Antall totalt	(%)
Stenose i en koronararterie	42 (18,4%)	80 (13,1%)	122	(14,8)
Stenose i to koronararterier	44 (19,3%)	147 (24,1%)	191	(22,8)
Stenose i tre koronararterier og/eller hovedstammestenoze i venstre koronararterie	83 (36,4%)	334 (54,8%)	417	(49,8)
Normale funn (Ingen klaffefeil eller signifikante stenoser i koronararteriene)	49 (21,5%)	34 (5,6%)	83	(9,9)
Aortaklaffefeil	16 (7,0%)	40 (6,6%)	56	(6,7)
Mitralklaffefeil med lekkasje	14 (6,1%)	21 (3,4%)	35	(4,2)

Statistisk sammenlikning av ulike grupper er utført med Fishers eksakte test eller khikvadrattest.

Selv om dette er et selektert materiale ettersom de sykeste, de med akutt koronarsyndrom, ble sendt videre i siste del av tidsperioden, er det høy andel med flerkarsykdom, spesielt hos menn, så henvisningsterskelen har trolig vært relativt høy etter dagens målestokk. Det er likevel en påfallende forskjell mellom prosentandelen kvinner og menn med åpne koronarkar, 21,5 versus 5,6 %. Dette gjenspeiler at diagnostikken er vanskeligere hos kvinner, men det kan åpne for spekulasjoner om at kanskje flere kvinner enn menn har småkarsykdom isteden for stenoserende koronarsykdom. Angiografi er kanskje ikke i alle sammenhenger en så solid gullstandard som man har antatt. Åpne koronarkar hos en kvinne kan bety at plagene ikke skyldes iskemisk hjertesykdom, men kan kanskje også hos en undergruppe bety at forandringene sitter mer perifert enn i store kar. Noen kvinner med åpne kar har symptomer og dokumenterbar iskemi ved forundersøkelser eller undersøkes i forløpet av et mindre hjerteinfarkt. Det kan være like viktig at disse pasientene får god profylaktisk behandling mot videre ateroskleroseutvikling som de med veldefinerte stenoser, men dette er et felt der det mangler mye kunnskap.

Intravaskulær ultralydundersøkelse (IVUS).

Selv om selektiv angiografi fortsatt er viktigste bildediagnostiske metode ved koronarsykdom, er intravaskulær ultralydundersøkelse et viktig supplement og har gitt ny innsikt i diagnostikk og behandling av sykdommen (58). Mens angiografi fremstiller en silhuett av karetets lumen, gir intravaskulær ultralydundersøkelse også informasjon om størrelse, utbredning og sammensetning av avleiringer i karveggen. Med et miniaturisert lydhode inkorporert i spissen, føres et perkutant innlagt kateter retrograd til aortaroten og inn i aktuelle koronararterie. Ultralydbildet gir en tomografisk fremstilling av lumen og av veggen i hele karetets omkrets (fig 4).



Figur 4. Intravaskulær ultralydundersøkelse av a) moderat og b) betydelig arteriosklerotisk koronarkar, det siste med sterkt forsnevret lumen som bare så vidt gir plass til kateteret. Legg merke til økte ekko i karveggen forenlig med fibrose og kalk. Legg også merke til ultralydskyggen (pil) utenfor kalkavleiringen. Ca = kalk, F = fibrose, K = kateter

Arealet av lumen bestemmes ved avtegnning av fremre kant av ekkoet fra overgangen mellom lumen og karvegg. Korrelasjonen til angiografi er god i kar uten arteriosklerose, er mer moderat ved sykdomsforandringer, mens det er størst forskjell mellom angiografiske funn og ultralydfunn etter intervensjoner (58). IVUS er et godt supplement til koronar angiografi i klinikken og et godt forskningsverktøy, men bruk av intravaskulær ultralyd utgjør en ganske stor tilleggskostnad ved undersøkelsen. Det er også en metode for kartlegging av sykdom som krever invasiv undersøkelse.

Kalsium score CT (Høyopløselig CT) kan identifisere koronarforkalkninger som en markør for koronarsklerose. Teknikken kan kvantifisere tettheten og mengden av kalsium som indirekte indikator på koronarsykdom. Sensitiviteten for yngre kvinner under 60år er 50%. Om man anvender spesielle kalsiummengdekriterier kan man øke spesifisiteten til 95%, men sensitiviteten faller til 46% (59). Mange eldre pasienter har høy kalkmengde, men normale koronarkar, mens yngre pasienter kan ha uttalt koronarkalksykdom og har normale kalknivåer (59). Metoden er mye benyttet i USA mens man i Norge så langt har vært mer tilbakeholdne.

CT angiografi er derimot en undersøkelse som kan få stor utbredelse. Nye 64-slice-maskiner gir gode bilder. Spesifisiteten angis så høy som 95 %, så en negativ undersøkelse har stor prediktiv verdi. CT angiografi gir ikke gode nok bilder til at graden av eventuelle stenoser kan bedømmes, så ved positive funn må pasienten henvises videre til koronar angiografi. Det pågår for tiden metodevalidering med sammenligning av positive CT angiofunn og funnene ved koronar angiografi blant annet ved Ullevål Universitetssykehus. I nær fremtid er det mulig at metoden vil bli benyttet som en screening før koronar angiografi for pasienter som henvises til diagnostisk avklaring og hvor mistanken om iskemisk sykdom er lav. Dersom teknikken viser seg robust, dvs lett å tolke bildene uten betydelig erfaring, vil dette kunne spare mange reiser for pasienter med lav sannsynlighet for sykdom ettersom 64-slice CT-maskiner allerede finnes ved flere større og mellomstore sykehus.

MR-cor

I motsetning til scintigrafi og CT er det ved MR ingen ioniserende stråler, her er det radiobølger og magnetfelter som ligger til grunn for bildedanningen (60). Mange MR-undersøkelser av hjertet kan gjøres uten bruk av kontrastmiddel, men intravenøs injeksjon av kontrastmiddel er nødvendig ved undersøkelse av perfusjon og viabilitet. MR-kontrastmidlene har imidlertid betydelig mindre nefrotoksisitet enn røntgenkontrastmidlene og kan vanligvis gis også til pasienter med redusert nyrefunksjon, uten skadelig effekt (61).

MR kan gi verdifull informasjon ved tilstander som reversibel og kronisk iskemi, akutte og kroniske infarkter. Ved kronisk iskemi vil MR kunne være til hjelp ved å skille mellom de to viktigste årsakene til regional hypokinesi eller akinesi, nemlig hibernerende myokard og arrvev. Hibernering er en myokardiell dysfunksjon som skyldes kronisk iskemi (62). I motsetning til arrvev kan hibernerende myokard gjenvinne sin kontraksjonsevne ved revaskularisering. Det har ingen hensikt å revaskularisere arrvev, og ved påvisning av regional akinesi er det derfor viktig å skille mellom arrvev og hibernerende myokard før en ev. bypassoperasjon eller PCI (ballongdilatasjon). Selv om MR ikke kan påvise direkte om myokardcellene er levende eller ei, har MR-studier vist at akinetiske veggområder med tykkelse på mindre enn 5 - 6 mm ikke bedrer sin funksjon etter revaskularisering (63, 64). MR er en bedre metode enn ekkokardiografi til å fremstille den nøyaktige veggtykkelsen i både venstre og høyre ventrikkel. Ytterligere diagnostikk kan gjøres ved bruk av lavdose dobutamin (et syntetisk katekolamin). Man har funnet en høy korrelasjon mellom dobutaminindusert

regional hypokinesi ved cine-MR og stressinduserte perfusjonsdefekter ved thalliumscintigrafi (65).

MR-angiografi. MR kan benyttes til å lage ikke bare snittbilder, men også angiografiliknende projeksjonsbilder av tredimensjonale karstrukturer, såkalt MR-angiografi (MRA) (66). MR-angiografi av koronararteriene har lenge vært en stor utfordring (67,55), men er nå under klinisk utprøving..

Kjønnsforskjeller i utredning av mistenkt koronarsykdom

Tidligere undersøkelser spesielt fra USA har også vist at kvinner har lavere sannsynlighet enn menn for å bli utredet med angiografi etter et hjerteinfarkt. Dette er dokumentert ved mulig koronarsykdom (68-73) og påvist infarkt (74,75). I en engelsk studie fra 1994 ble 56 % av menn og 41 % av kvinner med antatt hjerteinfarkt innlagt på hjerteovervåkningspost (74). Blant yngre pasienter var det ingen kjønnsforskjell, men eldre kvinner hadde 15 % mindre sjanse enn eldre menn til å bli innlagt hjerteovervåkningspost (Fig 5). Fordi trombolytisk behandling den gang var forbeholdt hjerteovervåkningspost, hadde kvinner mindre sjanse til å få slik behandling. Vel inne på overvåkningsposten var det ingen kjønnsforskjell i behandling.

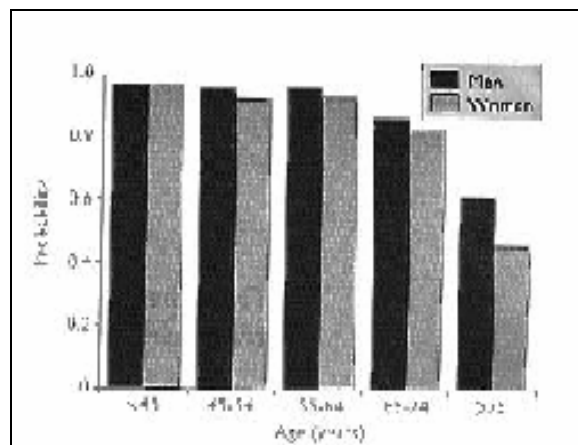


Fig 5. Andelen av menn og kvinner med antatt hjerteinfarkt innlagt på hjerteovervåkningspost (79)

Et amerikansk eksperiment med hypotetiske pasienter viste at leger sjeldnere ville henvise kvinner og fargede personer til koronar angiografi, uavhengig av pretest-sannsynlighet for koronarsykdom (76) På den annen side viste en gjennomgang av nærmere 6000 tilfeller av dokumentert koronarsykdom (68) at kvinner i USA med alvorlig sykdom ble henvist for koronarutredning i samme grad som menn, mens flere menn ble henvist i lavrisikogruppen, der intervensjon gir liten eller ingen nytte i forhold til medikamentell behandling. Man kan derfor spørre om ikke kjønnsforskjellen i frekvens av bypassoperasjoner like gjerne kan representere et overforbruk blant menn som underforbruk blant kvinner (68,70,72).

En amerikansk studie fra 2001 har undersøkt om det har betydning om legen som utfører utredningen, er kvinne eller mann (77). Kvinnene i denne undersøkelsen har kjent sykdom i kraft av nylig gjennomgått hjerteinfarkt slik at forskjellen i henvisningsrutiner er blant presumptivt høyspesialiserte sykehusleger. Studien viste at kvinnelige infarktpasienter sjeldnere fikk utført koronar angiografi enn mannlige infarktpasienter og at dette var uavhengig av legens kjønn. Forfatterne konkluderer med at det er andre faktorer enn legens kjønn som må forklare hvorfor kvinner blir dårlige utredet etter hjerteinfarkt enn menn.

Melberg og medarbeidere publiserte i 2005 en artikkel fra norske sykehus om behandlingen av pasienter med akutt hjerteinfarkt hvor det ble fokusert på kjønnsforskjeller (56). Median alder ved innleggelse var 72 år (variasjonsbredde 20-96 år). Kvinnene utgjorde 37 % av pasientene. Kvinnene var eldre enn mennene (median alder 77 år for kvinner, 69 år for menn) og hadde oftere hypertensjon og diabetes mellitus. Av de pasienter som behandles for akutt koronarsyndrom (akutt hjerteinfarkt og ustabil angina pectoris) i norske sykehus hadde 68 % av kvinnene diagnosen hjerteinfarkt. Over halvparten av disse var over 80 år. Menn og kvinner hadde forskjellig risikoprofil, idet mennene oftere var røykere og flere menn var statinbehandlet ved innleggelsen. Presentasjonsmåten for akutt koronarsyndrom var likeartet for begge kjønn, med samme infarktlokalisasjon og like andel transmural infarkter (57 %). Omfanget av antitrombotisk behandling i akuttfasen var stort sett også lik (56). Artikkelen fikk oppmerksomhet i form av mediaoppslag om kjønnsdiskriminerende behandling og ble senere mye diskutert, blant annet på grunn av metodesvakheter som et for lavt antallet pasienter for statistisk bearbeidelse, mulige utvalgsskjevheter og selektiv fortolkning av data (78).

Har forholdene bedret seg internasjonalt de siste årene på grunn av økt oppmerksomhet? Foreløpige undersøkelser tyder ikke på at dette foreløpig har fått full effekt. En undersøkelse publisert i 2005 av over 12 000 pasienter fra 28 land innlagt med akutt koronarsyndrom viser at kvinner fortsatt sjeldnere ble sendt til koronar angiografi (79). De som ble angiografert, fikk imidlertid i like stor grad som menn utført perkutan koronar intervensjon eller karkirurgi.

Data fra Europa ble fremlagt i 2005. EuroHeart Survey of Stable Angina (42) er en prospektiv studie utført i 2003 av pasienter med stabil angina i Europa. Nesten 3800 poliklinisk pasienter med stabil angina ble fulgt opp. Størsteparten av pasientene (88%) hadde mild til moderat angina. Gjennomsnittalderen var 61 år, 42 % var kvinner. Myocardperfusjonsscintigrafi, stress-ekko og vanlig ekkokardiografi ble i like stor grad utført hos kvinner som hos menn. Litt færre fikk utført arbeids-EKG, 73 % mot 78 % ($p < 0.001$). Studien viste at ved stabil angina pectoris ble færre kvinner enn menn henvist til angiografi selv etter positiv iskemitest (odds ratio 0.60). Kvinnene som ble henvist, hadde mer alvorlig sykdom og var mer plaget enn mennene. Euro Heart Surveys har mange mangler, spesielt er utvalgsmetoden av deltakende sentra uheldig. Det er like fullt tankevekkende i følge forfatterne at ifølge denne studien av hjertepasienter utgjorde kvinnelig kjønn en risikoøkning som tilsvarte redusert venstre ventrikkelfunksjon hos menn.

Flere grunner til kjønnsforskjellene i behandling kan tenkes, som at angina betraktes som mindre alvorlig hos kvinner, at stress-testing er mindre konklusivt for kvinner, at kvinner er eldre og har flere kontraindikasjoner mot ulike behandlingstilbud eller psykologiske faktorer blant leger. De største forskjellene synes likevel å være i henvisningspraksis til diagnostiske undersøkelser mens forskjeller i behandlingstilbud når sykdom først er påvist, gjennomgående synes mindre.

En norsk artikkel påpeker at årsaken ved en eventuell kjønnsforskjell ikke umiddelbart er lett å forstå (41). Sannsynligvis dreier det seg om et komplekst samspill av faktorer. En mulighet kan være at kvinner i mindre grad ønsker å gjennomgå en slik utredning eller at kvinnene har annen sykdom som gjør det mindre aktuelt med videre utredning.

OPPSUMMERING AV DIAGNOSTIKK

God anamnese er fortsatt viktig selv om koronarsykdom oftere gir atypiske plager hos kvinner enn hos menn. Ved mistenkt koronarsykdom hos kvinner med normalt hvile-EKG og god arbeidskapasitet anbefales AKG. Kombinasjon av flere parametre (arbeidskapasitet, fall i frekvens etter avslutning i tillegg til tradisjonelle ST-segment endringer) øker den prognostiske verdien av testen. Kvinner med unormalt hvile EKG eller usikker arbeidskapasitet anbefales direkte henvisning til myocardperfusjonsscintigrafi eller stress ekkokardiografi. Disse undersøkelser anbefales også ved usikre eller intermediær-risiko funn ved AKG.

Koronar angiografi er en gullstandard for påvisning av obstruktiv koronarsykdom hos kvinner, på samme måte som hos menn. Ved positiv funn ved AKG, myocardperfusjonsscintigrafi eller stressekkokardiografi bør pasienten henvises videre til denne undersøkelsen. Det er imidlertid viktig å være klar over at kvinner har lavere forekomst enn menn av obstruktiv koronarsykdom. Normale funn ved koronar angiografi utelukker ikke koronar iskemi hos kvinner.

KONKLUSJON

Det foreligger mye kunnskap om årsaker til hjertesykdom og kjønnsforskjeller (80,81,82), men det er også mye vi ikke vet. Koronarsykdom hos kvinner skiller seg fra sykdom hos menn både når det gjelder risikofaktorer, klinisk presentasjon, symptomer, verdi av de diagnostiske tester og prognose. Større variasjon i symptomer og lavere prevalens av obstruktiv koronarsykdom ved koronar angiografi gjør at sykdommen er vanskeligere å diagnostisere på et tidlig stadium hos kvinner. Sykdomsdiagnostikk er alltid en utfordring hvor en må sette sammen resultater fra flere informasjonskilder, og god klinisk anamnese og undersøkelse er alltid sentrale byggestener. Diagnostikk er noen ganger lett, andre ganger vanskelig. En økt oppmerksomhet på kvinner med risiko for iskemisk hjertesykdom og en annen tilnærming enn den man bruker hos menn, er ofte nødvendig for at diagnosen skal bli stilt før sykdommen har utviklet seg for langt.

Litteratur

1. Statistisk sentralbyrå. Sykdommer i sirkulasjonssystemet (I00 - I99) 2003. www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/kap-ix-i00-i99.html
2. Lloyd Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
3. Risøe C. Kvinnehjarter frem i lys. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125:989
4. Norges offentlige utredninger. Kvinners helse i Norge. NOU 1999:13:135. Oslo: statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning.
5. Subramanian R, Ramaswamy M, Wasan KM. Role of lipid and lipoprotein metabolizing enzymes in the development of atherosclerosis. *Indian J Exp Biol.* 2003;41:14-25
6. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/tab-2006-06-01-01.html>
7. Nasjonalt folkehelseinstituttet. <http://www.fhi.no>. Dødsårsaksregisteret: hjertekarsykdom
8. Kattainen A, Salomaa V, Härkänen T et al. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. *Eur.Heart J.* 2006; 27: 296-301
9. www.ssb.no/emner/02/01/10/folkemengde/tab-2005-03-11-01.html
10. Fuster V, red. The vulnerable atherosclerotic plaque. Understanding, identification, and modification. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1999.
11. Bønaa KH. En alternative hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2002; 122: 1783-7
12. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15:551-61
13. Klemsdal TO, Tonstad S, Hjermann I. Hvordan identifisere personer med høy risiko for kardiovaskulær sykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 799-801
14. Porkka KVK, Viikari JSA, Åkerblom HK. Tracking of serum HDL-cholesterol and other lipids in children and adolescents: the cardiovascular risk in young Finns study. *Prev Med* 1991; 20: 713-24
15. Heiss G, Johnson NJ, Reiland S et al. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 62 (Suppl IV):116-36.
16. Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW et al. Physiologic testosterone levels in normal men suppress high-density lipoprotein cholesterol levels. *Ann Intern Med* 1992; 116: 967 - 73.
17. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent, soft carotid plaques. The Tromsø study. *Stroke* 2001; 32: 1960-5.
18. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165 - 72.
19. Zeiner-Henriksen T. Total og årsaksspesifikk dødsrisiko i relasjon til røking og andre miljøfaktorer blant menn og kvinner i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1978; 98: 992-7.
20. Prescott E, Hippe M, Schnohr P et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-7.
21. Vollset SE, Tverdal A, Selmer R et al. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Intern Med* 2006; 144(6):381-9.
22. Landmark K. Røyking og koronar hjertesykdom *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:1710-2
23. Hofstad AE, Os I, Abdelnoor M et al. Evidence of Excess Hereditary Predisposition in Women with Angiographically Documented Coronary Artery Disease. *Cardiology*; 1998; 90; 249-52

24. Donahue RP. Sex Differences in Endothelial Function Markers Before Conversion to Pre-Diabetes: Does the Clock Start Ticking Earlier Among Women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007 30: 354-9.
25. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ et al. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. Part I. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 4S-20S.
26. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-8.
27. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-6.
28. Hemann BA, Bimson WF, Taylor AJ. The framingham risk score: an appraisal of its benefits and limitations. *Am Heart Hosp J.* 2007;5:91-6.
29. Fretheim A, Williams J, Oxman A et al. The relationship between methods and recommendations in clinical practice guidelines for hypertension and hyperlipidemia. *J Fam Pract* 2002; 51: 963-8
30. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC et al. A report of the American Society of Nuclear Cardiology Task Force on Women and Heart Disease --the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J of Nucl Cardiol*, 2003; 10: 95-101
31. Rosano GMC. Androgens and coronary artery disease. A sex-specific effect of sex hormones? *Eur Heart J* 2000; 21: 868-71.
32. Ingrid Os. Kjønnforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2225
33. 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; 280: 605-13.
34. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-7.
35. Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 - 95. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1087 - 99.
36. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
37. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 961-8.
38. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: The Adventist Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303-7.
39. Christian RC, Liu PY, Harrington S et al. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2713 - 20.
40. Haugen TB. Østrogenreseptor forbundet med aterosklerose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2359
41. Hem E. Kvinner utredes dårligere etter infarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 233
42. Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996-1010.

43. McCaig LF. National hospital ambulatory medical care survey: 1998 emergency department summary. Advance data from vital and health statistics. National Center for Health Statistics Hyattsville. 2000;313
44. Burt CW. Summary statistics for acute cardiac ischemia and chest pain visits to the United States EDs, 1995-1996. *Am J Emerg Med* 1999; 17:552-9
45. Hlatky MA. Evaluation of chest pain in the emergency department. *N Engl J Med* 1997; 337:1687-9
46. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL et al. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:606-8
47. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2619-23.
48. Working Group Report. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22:37-45.
49. Erikssen G, Bodegard J, Erikssen J. Arbeids-EKG. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 339-41
50. Tong AT, Douglas PS. Stress echocardiography in women. *Cardiol Clin* 1999; 17:573-82
51. Schenck-Gustafsson K(red). Kvinnohjartan-hjart- och karlsjukdomar hos kvinnor. Studentlitteratur 2003. s.32
52. Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart* 2003; 89: 113 – 8
53. Melberg T, Vedlegg A. Rapport fra NCS utvalg for ressurskartlegging innen norsk kardiologi i 2006. *Hjerteforum* 2006 nr 4, 105-8
54. Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function - a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21: 1337-57
55. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø study. *Stroke* 1997; 28: 2201-7.
56. Melberg T, Thoresen M, Hansen JB et al. Hvordan behandles pasienter med akutt koronarsyndrom i norske sykehus? *Tidsskrift Nor Legeforening*. 2005;125:2925-8.
57. Prytz JF, Waage Nielsen E, Hall E, Røde R. Koronarangiografi ved et sentralsykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2507-11.
58. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB et al. American Society of Echocardiography Task Force on Standard and Guidelines for the Use of Ultrasonic Contrast in Echocardiography. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 331-42.
59. Villareal RP, Willerson JT. Noninvasive diagnostic testing. Exercise testing in women. In: Wilansky S, Willerson JT, editors. *Heart Disease in women*. St. Louise: Churchill Livingstone; 2002:149-56
60. Smith H-J, Gjesdal K-I. Magnetisk resonans - historikk og teoretisk grunnlag *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 931-5.
61. Berg KJ, Lundby B, Reinton V et al. Gadodiamide in renal transplant patients: effects on renal function and usefulness as a glomerular filtration rate marker. *Nephron* 1996; 72: 212-7.
62. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211 - 21
63. Kløw NE, Smith H-J, Gullestad L et al. Outcome of bypass surgery in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: the predictive value of magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 1997; 38: 76 - 82.
64. Pettigrew RI, Parekh J, Garvin A, al. Predictive value of cine MRI for functional outcome post coronary artery revascularization. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition and the European Society for*

- Magnetic Resonance in Medicine and Biology Twelfth Annual Meeting and Exhibition, Nice, 19. - 22. mai, 1995. Berkeley, CA: Society of Magnetic Resonance, 1995.
65. Pennell DJ, Underwood SR, Manzara CC et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 34 - 40.
 66. Edelman RR, Manning WJ, Pearlman J, Li W. Human coronary arteries: projection angiograms reconstructed from breath-hold two-dimensional MR images. *Radiology* 1993; 187: 719 - 22
 67. Neimatallah MA, Ho VB, Dong Q et al. Gadolinium-enhanced 3D magnetic resonance angiography of the thoracic vessels. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 758 - 70.
 68. Bickell NA, Pieper KS, Lee KL, et al. Referral patterns for coronary artery disease treatment: gender bias or good clinical judgment? *Ann Intern Med* 1992; 116: 791-7.
 69. Mark DB, Shaw LK, DeLong ER et al. Absence of sex bias in the referral of patients for cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1994; 330: 1101-06.
 70. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1987; 107: 19-25.
 71. Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al, for the Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 226-30.
 72. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 221-5
 73. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC et al. Gender differences in the non-invasive evaluation and management of patient with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559-66.
 74. Clarke KW, Gray D, Keating NA et al. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309: 563-6.
 75. Maynard C, Litwin PE, Martin JS et al. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999; 340: 618-26.
 76. Schulman KA, Berlin JA, Harless W, et al. The effect of race and sex on physicians' recommendations for cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1999; 340: 618-26.
 77. Rathore SS, Chen J, Wang Y et al. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. *JAMA* 2001; 286: 2849-56.
 78. Njølstad I, Eggen AE, Løchen ML. Behandling av pasienter med akutt koronarsyndrom i norske sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 191-2
 79. Anand SS. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1845-51.
 80. Graff-Iversen S, Tverdal A. Rekordlav hjerte-kardødelighet. www.fhi.no/artikler/?id=51572
 81. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366 - 8.
 82. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-55.