



Gabriel Fried, professor, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(gabriel.fried@kbh.ki.se)

Progesteron + östrogen ökade demensrisk hos postmenopausala kvinnor

WHIM-studiens överraskande resultat incitament till nya studier

■ Åldersdemens, inklusive Alzheimers sjukdom, drabbar nära 10 procent av personer äldre än 65 år och nästan 50 procent av dem som är över 85 år gamla [1]. I Sverige gäller detta ca 160 000 personer (<http://www.alzheimerforeningen.nu>), och i USA har man uppskattat antalet till ca 4 miljoner personer [2]. Kvinnor drabbas oftare än män, och en hypotes är att den östrogenbrist som uppstår efter menopausen bidrar till demensutveckling. Det finns en rik förekomst av vetenskapliga studier – både experimentella och populationsbaserade – som visar gynnsamma effekter av östrogen i hjärnan. Experimentella studier på isolerade hjärnceller har visat resultat som antyder att östrogen kan ha skyddande effekter i hjärnan på ett flertal sätt – genom att minska neuronddöd, öka kolinerg aktivitet, gynna synapsbildning och neurit-utveckling, öka blodflöde, minska kolesterolnivåer och minska bildning av amyloid (den substans som bildar plack vid Alzheimers sjukdom) [3, 4].

Stöd för idén att östrogen kan ha gynnsamma effekter i hjärnan också in vivo kommer från många studier som visat positiva effekter på kognition hos äldre kvinnor som haft östrogensubstitution jämfört med kvinnor som inte haft östrogensubstitution [5, 6]. Dessutom finns ett flertal populationsbaserade studier, både fall-kontrollstudier och prospektiva, randomiserade studier, där resultaten visat lägre risk för demensutveckling hos kvinnor med östrogensubstitution än hos kvinnor utan [7, 8]. Två nyligen gjorda metaanalyser av östrogenbehandling och demensutveckling visade sänkt risk efter östrogenbehandling med 29 respektive 34 procent [9, 10]. Det finns dock också populationsstudier som inte kunnat visa några effekter av östrogen, och kritiska analyser har tagit upp metodologiska problem inom området [11, 12].

WHIM-studien

Mot denna bakgrund hade man hoppats mycket på entydiga svar från den nu aktuella studien, vars resultat publicerades den 28 maj 2003 i den amerikanska läkartidningen JAMA [13]. Undersökningen kallades Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) och ingår som en delstudie i den stora Women Health's Initiative (WHI)-studien. WHIMS ställde frågan om behandling av friska kvinnor, 65 år eller äldre, med östrogen eller med östrogen + progesteron minskar risken för demens (primärt effektmått) eller för uppkomst av lättare, subkliniska, kognitionstörningar (sekundärt effektmått). Ytterligare en frågeställning var effekten på global kognitiv funktion – dessa resultat rapporterades i en separat artikel i samma nummer av JAMA [14].

Studien, vilken liksom WHI-studien planerades att pågå i 8,5 år, avbröts i förtid efter 5,6 år på grund av att man i interimsanalyser i WHI-studien påvisat ökad risk för behandlingsgruppen med östrogen + progesteron att drabbas av hjärt-

Sammanfattat



Många studier har visat gynnsamma effekter av östrogen i hjärnan. Därför är det överraskande att slutsatsen av WHIM-studien är att östrogen- + progesteronbehandling ökar risken för demens hos kvinnor över 65 år.

Vidare förebygger eller skyddar inte östrogen + progesteron mot vare sig uppkomst av lindrig kognitionssänkning eller påverkan på global kognitiv funktion.

sjukdom, slaganfall, lungemboli och bröstcancer jämfört med placebo [15]. Den del av WHI-studien som undersöker enbart östrogen fortsätter, liksom den motsvarande delen i WHIMS.

WHIMS startade i juni 1995 och omfattade initialt 4 532 kvinnor som i egenskap av deltagare i WHI-studien också accepterade att delta i WHIMS. Av dessa randomiserades 2 229 kvinnor till östrogen- + progesteronbehandling och 2 303 till placebo. Östrogen gavs i form av 0,625 mg konjugerat östrogen och progesteron som 2,5 mg medroxiprogesteronacetat (Prempro i USA, ett liknande preparat med 5 mg medroxiprogesteronacetat saluförs i Sverige som Premelle).

Screening för demensutveckling gjordes i fyra faser. I fas 1 genomgick alla deltagare inledningsvis, och sedan årligen, ett kognitivt screeningtest kallat Modified Mini-Mental State Examination (3MSE). Deltagare med låga resultat i detta test blev sedan utvalda till utökade test i fas 2 och 3. I fas 2 fick deltagarna göra neuropsykologiska test använda vid diagnostik av Alzheimers sjukdom, och i fas 3 evaluerades deltagaren av en läkare med erfarenhet av demensdiagnostik. Om misstanke om demens då förelåg gjordes i fas 4 en datortomografi samt blodprovstagning för att utesluta interkurrent sjukdom och reversibel kognitiv påverkan. Alla fall av demens diagnostiserade i studien gick sedan igenom av tre specialister (två neurologer och en psykiater) med stor erfarenhet av demensdiagnostik.

Östrogen + progesteron ökade demensrisk

Resultaten visade att det under studietiden (4,05 år) diagnostiserades 61 fall av demens i studiepopulationen på 4 532 kvinnor. Av dessa fanns 40 (66 procent) i gruppen som behandlats med östrogen + progesteron (n=2 229) och 21 (34 procent) i placebogruppen (n=2 303). Riskökningen för demensutveckling i behandlingsgruppen (så kallad oddskvot) beräknades till 2,05 (95 procents konfidensintervall 1,21–3,48; 45 versus 22

Tabell 1. Resultat från WHI- och WHIM-studierna avseende relativ och absolut riskökning efter kombinerad östrogen- + progesteronbehandling hos postmenopausala kvinnor. Efter National Medical Association, USA (www.nmanet.org/womenshealth.htm) och Shumaker och medarbetare [13].

Risk eller nytta	Relativ risk	Absolut risk varje år
Hjärtattacker	1,29 eller 29 % ökning	7 fler fall på 10 000 kvinnor
Bröstcancer	1,26 eller 26 % ökning	8 fler fall på 10 000 kvinnor
Slaganfall	1,41 eller 41 % ökning	8 fler fall på 10 000 kvinnor
Blodproppar	2,11 eller 111 % ökning	18 fler fall på 10 000 kvinnor
Höftfrakturer	0,66 eller 33 % minskning	5 färre fall på 10 000 kvinnor
Tjocktarmscancer	0,63 eller 37 % minskning	6 färre fall på 10 000 kvinnor
Demens	2,05 eller 105 % ökning	23 fler fall på 10 000 kvinnor

per 10 000 personår; $P=0,01$), vilket innebär ytterligare 23 fall av demens per 10 000 kvinnor per år. I båda grupperna var Alzheimers sjukdom den vanligaste demenstypen. Inga skillnader upptäcktes mellan behandlings- och placebogruppen vad gällde lindrig kognitionssänkning. Vidare kunde man inte påvisa någon skyddseffekt vad beträffar global kognitiv funktion efter behandling med östrogen + progesteron.

Slutsatsen av studien blev att östrogen- + progesteronbehandling ökar risken för uppkomst av demens hos kvinnor äldre än 65 år. Vidare förebygger eller skyddar inte östrogen + progesteron mot uppkomst av lindrig kognitionssänkning eller påverkan på global kognitiv funktion. Tillsammans med tidigare data från WHI-studien innebär resultatet att riskerna med behandling av östrogen + progesteron är större än fördelarna. Följaktligen bör äldre kvinnor inte ta östrogen + progesteron i syfte att förebygga demens eller för att bevara kognition.

Sett i ett helhetsperspektiv är den totala risken för demensutveckling liten, 40 fall mot 21 i placebogruppen i en population på 4 532 kvinnor. Baserat på detta har riskökningen för demensutveckling beräknats till att man utan terapi får 22 fall av demens i en population på 10 000 kvinnor per år, och med östrogen- + progesteronbehandling får man 45 fall av demens per år i samma population (Tabell 1).

Kritiska kommentarer till WHIMS

WHI- och WHIM-studierna är välplanerade, prospektiva, randomiserade och dubbelblinda studier gjorda enligt konstens alla regler. Kan deras resultat verkligen vara förenliga med den stora mängd tidigare studier som demonstrerat en dramatisk risksänkning för Alzheimers sjukdom hos kvinnor efter långvarig östrogensubstitution? Genom North American Menopausal Society (<http://www.menopause.org/news.html#june1>) har kritiska kommentarer kommit från flera håll. S Birge, Washington University Medical School, St Louis, påpekar att tidigare data talar för att de gynnsamma effekterna av östrogen setts hos kvinnor som påbörjat HRT (hormone replacement therapy) redan kring menopausen. I WHI-studien påbörjades behandling i 60-årsåldern, och frågan om det finns ett »window of opportunity» för HRT kring menopaus kvarstår alltså.

V Henderson, Arkansas University, Little Rock, tycker att det är märkligt att man inte fick någon riskökning för lindrig kognitionsstörning parallellt med riskökning för demens. Det borde innebära att de demensfall som uppstod i östrogen-progesterongruppen kom ganska snabbt och därigenom kanske hade en vasculär genes snarare än en neurologisk. F Naftolin och C van Dyck, Yale University, New Haven, menar att det finns flera problem med studien, bl a att den hade en kort observationstid och hög ålder på deltagarna. De anser att frågan om östrogenbehandling för eventuell tidig prevention av demens inte är besvarad.

Studien har, liksom WHI-studien förra året, fått konsekvenser vad gäller information till allmänheten beträffande östrogen- + progesteronbehandling efter menopaus. Föredömliga sidor på

Internet har satts upp av bl a National Medical Association, USA (<http://www.nmanet.org/womenshealth.htm>), WHIMS (<http://www.wfubmc.edu/whims/>) och Alzheimerorganisationen i USA (<http://www.alz.org/WhatsNew/hormonetherapy.htm>).

Resultaten av WHIM-studien gäller alltså kombinerad behandling med östrogen + progesteron. Studien vad beträffar behandling med enbart östrogen fortsätter. Frågan ställs nu om östrogen kan ha gynnsamma effekter i hjärnan, effekter som kanske motverkas av progesteron. Det finns få, om ens några, experimentella studier som har haft detta som hypotes. WHIM-studiens överraskande resultat ger incitament till nya studier. Vi väntar spånt på resultaten från dessa, liksom på resultaten från de återstående WHI- och WHIM-studierna vad beträffar enbart östrogenbehandling. Tills dess tycker jag sammantaget att hittillsvarande studier ger ett ganska tydligt budskap, nämligen att östrogenbehandling efter menopaus skall ges för att lindra symtom på östrogenbrist, inte för att förebygga olika sjukdomstillstånd.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Evans DA. Estimated prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Milbank Q* 1990;68:267-89.
- Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health* 1994;84:1261-4.
- Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzei L, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 1998;4:447-51.
- Brinton RD, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J. The estrogen replacement therapy of the Women's Health Initiative promotes the cellular mechanisms of memory and neuronal survival in neurons vulnerable to Alzheimer's disease. *Maturitas* 2000;34:S35-52.
- Birge SJ. The role of estrogen in the treatment and prevention of dementia: introduction. *Am J Med* 1997;103:S1-2.
- Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-61.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994;51:896-900.
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
- Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-95.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
- Shumaker SA, Legault C, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2663-72.
- von Schoultz B. Friska symptomfria kvinnor behöver inte hormonbehandling profylaktiskt. Riskerna överväger nyttan; stor USA-studie avbruten i förtid. *Läkartidningen* 2002;99:3276-8.



= artikeln är referentgranskad