

Hanna Savolainen-Peltonen ja Tomi Mikkola

Vaihdevuosien hormonihoito ei ehkäise Alzheimerin taudin kehittymistä

Hormonit ja ikääntyvän naisen muistihäiriöt

Vaihdevuosien hormonihoito on tehokkain tapa lievittää tyypillisiä vaihdevuosioreita, kuten kuumia aaltoja, hikoilua ja unihäiriöitä. Hormonihoidolla on useita muitakin terveyshyötyjä: se muun muassa ehkäisee osteoporoosia ja murtumia sekä tyypin 2 diabetesta. Oikein ajoitettuna se hidastaa valtimonkovettumistaudin kehittymistä (1).

Kuten kaikkiin lääkehoitoihin, myös hormonihoitoon liittyy riskejä. Riskit ylittävät usein uutiskynnyksen hyötyjä herkemmin, mikä on omiaan hämmentämään sekä lääkäreitä että hoitoa tarvitsevia potilaita. Niin hormonihoitoon kuin minkä tahansa muunkin lääkkeen aloituksen tulisi kuitenkin perustua yksilölliseen arvioon hoidon hyödyistä ja riskeistä. Päätöksenteon tueksi tarvitaan laadukasta tutkimustietoa.

Tutkimustieto hormonihoitoon vaikuttavasta muistiin ja muistisairauksiin on ollut ristiriitaista. Kun joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu suojavaikutus Alzheimerin tautia vastaan, toistaiseksi suurin satunnaistettu tutkimus viittasi kaksinkertaiseen dementiariskiin, kun naisille aloitettiin hormonihoito yli 65 vuoden iässä (2–6). Alzheimerin taudin esiintyvyyden arvioidaan kolminkertaisuuden vuoteen 2050 mennessä, mikä on lisännyt kiinnostusta löytää keinoja taudin ehkäisyyn ja hoitoon.

Muistivaikeuksien esiintyvyys lisääntyy iän myötä. Jopa 60 % keski-ikäisistä naisista on kokenut muistivaikeuksia (7,8). Varsinaisen dementian esiintyvyys tässä iässä on kuitenkin harvinaista. Sen sijaan yli 80-vuotiaista joka

kolmannen arvioidaan sairastavan dementiaa, jonka muodoista yleisin (70 %) on Alzheimerin tauti. Merkittävä osa naisista yhdistää muistinsa huonontumisen vaihdevuosiin, ja moni toivoo saavansa helpotusta hormonihoitosta.

Suomalaisten hormonihoitoon käyttäjien riski kuolla verisuoniperäiseen dementiaan oli pienempi kuin taustaväestön, mikä todennäköisimmin selittyy estrogeenin verisuonia suojaavilla vaikutuksilla (9). Estrogeenin ja progesteronin keskushermostovaikutusten on ajateltu liittyvän myös Alzheimerin taudin

patofysiologiaan, sillä jopa kaksi kolmasosaa Alzheimerin tautia sairastavista on naisia, eivätkä löydökset selity pelkällä miehiä pidemmällä eliniällä. Eläintutkimuksissa estrogeenilla on havaittu hyödyllisiä solutasen vaikutuksia muistijärjestelmään (10,11). Lisäksi ennenaikaiseen munasarjojen toiminnan hiipumiseen on yhdistetty suurentunut Alzheimerin taudin riski (12). Olisikin houkuttelevaa ajatella, että ikääntyvän naisen kaikkia muistisairauksia voisi ehkäistä jatkamalla estrogeenialtistusta vaihdevuosi-ien yli.

Aikaisempien tutkimusten ristiriitaa on selitetty monin tavoin. Tutkimuspopulaatiot ja hormonivalmisteet ovat olleet erilaisia. Monissa tutkimuksissa ei ole eroteltu eri dementia-tyyppejä tai dementiaa lievemmistä muistivaikeuksista. Aiemman hormonihoitoon raportointi on usein ollut tutkittavien muistin varassa. Ristiriidan syyksi on epäilty myös hormonihoitoon aloitusikä. Niin sanotun ikkunateorian mukaan hormonihoitoon hyödyt saavutetaan vain silloin, kun se aloitetaan tyy-

TAULUKKO. Vaihdevuosien hormonihoitoa käyttäneiden naisten riski sairastua Alzheimerin tautiin. Tutkimukseen otettiin 84 739 Alzheimerin taudin diagnoosin saanutta suomalaista naista ja yhtä monta ikä- ja asuinpaikkavakioitua verrokkaa, joilla ei ollut diagnoosia (14).

Hormonihoitotyyppi	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Pelkkä estrogeeni	1,09 (1,05–1,14) ¹	< 0,005
Yhdistelmähoito ²	1,17 (1,13–1,21) ¹	< 0,005
Vaginaalinen estrogeeni	0,99 (0,96–1,01)	0,33
Hormonihoidon aloitusikä ja hoidon kesto		
Alle 60-vuotiaana aloittaneet		
Pelkkä estrogeeni		
< 3 vuotta	0,89 (0,69–1,15)	0,38
3 – < 5 vuotta	1,31 (0,93–1,87)	0,13
5 – < 10 vuotta	0,88 (0,74–1,06)	0,18
Yhdistelmähoito		
< 3 vuotta	1,02 (0,92–1,13)	0,67
3 – < 5 vuotta	1,00 (0,86–1,15)	0,98
5 – < 10 vuotta	1,10 (1,00–1,20)	0,05
Vähintään 60-vuotiaana aloittaneet		
Pelkkä estrogeeni		
< 3 vuotta	1,13 (1,03–1,25)	0,01
3 – < 5 vuotta	1,35 (1,07–1,72)	0,01
5 – < 10 vuotta	1,19 (0,95–1,50)	0,13
Yhdistelmähoito		
< 3 vuotta	1,20 (1,10–1,30)	< 0,005
3 – < 5 vuotta	1,32 (1,08–1,60)	0,006
5 – < 10 vuotta	1,36 (1,10–1,69)	< 0,005

¹Arviolta 9–18 lisätapausta vuosittain kymmenentuhannen 70–80-vuotiaan naisen joukossa

²Estrogeeni ja jaksoittainen tai jatkuva keltarauhashormonivalmiste

pillisessä vaihdevuosi-ikässä, mielellään kymmenen vuoden kuluessa menopaussista, kun taas myöhempi aloitus voi olla haitallista. Sydän- ja verisuonitautien osalta ikkunateoriasta on jo vahvaa näyttöä (1,13).

Selvitimme vuosina 1999–2013 Alzheimerin taudin diagnoosin (Kelan myöntämä lääkekorvausoikeus) saaneiden 84 739 vaihdevuosi-ikäisen naisen hormonihoitoon käyttöä (14). Näille naisille valittiin vastaava määrä ikä- ja asuinpaikkavakioituja verrokkeja, joilla ei ollut Alzheimerin taudin diagnoosia. Havaitimme, että sekä systeemisen estrogeenihoidon että estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon käyttöön liittyi yleisesti hieman suurentunut Alzheimerin taudin riski (**TAULUKKO**). Riski oli suurin, jos hormonihoito oli aloitettu vähintään 60 vuoden iässä. Sitä nuorempana aloittaneiden enintään kymmenen vuoden käyttöön ei liittynyt riskiä tai suojavaikutusta. Pelkkää estrogeenihoitoa tai yhdistelmähoitoa käyttäneiden välillä tai eri hoidoissa käytettävien progestiinin

välillä ei todettu tilastollisia eroja. Emättimeen asetettavan paikallisesstrogeenin käyttöön ei liittynyt Alzheimerin taudin riskiä.

Epidemiologiseen tutkimusasetelmaan liittyy aina epävarmuustekijöitä, kuten se, että tutkittavia ei ole mahdollista vakioda kaikkien Alzheimerin taudin riskitekijöiden osalta. Aikaisemmissa tutkimuksissa on kuitenkin osoitettu, etteivät suomalaiset hormonihoitoon käyttäjät eroa merkittävästi muusta naisväestöstä koulutuksensa, sosioekonomisen asemansa tai kardiiovaskulaaristen riskitekijöidensä kannalta (15,16). Epidemiologisissa tutkimuksissa yhteydet eivät kerro suorasta syysuhteesta. Toisaalta riittävän suuri satunnaistettu lume-kontrolloitu tutkimusasetelma hormonihoitoon vaikutuksesta Alzheimerin taudin riskiin ei käytännössä ole mahdollinen, joten tutkimustieto tulee suurelta osin epidemiologisista tai translationaalisista tutkimuksista.

Pitäisikö hoitokäytäntöjä muuttaa uusien tutkimustulostemme myötä? Vaihdevuosien

aiheuttamat muutokset unen laadussa ja mielialassa voivat heikentää kognitiivisia toimintoja, ja näihin oireisiin hormonihoidosta sekä tarvittaessa muistakin lääketai lääkkeettömistä hoidoista on apua. On hyvä muistaa, että vaihdevuosisoireisiin liittyvien unihäiriöiden tehokas hoito ei ole pitkäaikainen unilääkkeiden käyttö vaan hormonihoito. Tutkimuksemme osoittaa,

että hormonihoidosta ei ole hyötyä Alzheimerin taudin ehkäisyssä eikä hoitoa siis pidä aloittaa tai käyttöä pitkittää tämän käyttöaiheen vuoksi. Nykyisiä hoitokäytäntöjä ja suosituksia, joiden mukaan hormonihoito aloitetaan alle 60-vuotiaille elämänlaatua merkittävästi huonontavien vaihdevuosisoireiden hoitoon, ei ole syytä muuttaa. ■



HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN
LT, dosentti, kliininen opettaja,
osastonlääkäri
HUS Naistenklinikka ja Helsingin yliopisto



TOMI MIKKOLA
LT, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Naistenklinikka

SIDONNAISUUDET

Hanna Savolainen-Peltonen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), luento-/asiantuntijapalkkio (Mylan)

Tomi Mikkola: Apuraha (Contura), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas Pharma), luento-/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma, Contura, Mylan, Synmosa Biopharma)

KIRJALLISUUTTA

- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, ym. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688–95.
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489–99.
- O'Brien J, Jackson JW, Grodstein F, ym. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 2014;36:83–103.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, ym. 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.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, ym. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58.
- Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10:351–62.
- Unkenstein AE, Bryant CA, Judd FK, ym. Understanding women's experience of memory over the menopausal transition: subjective and objective memory in pre-, peri-, and postmenopausal women. *Menopause* 2016;23:1319–29.
- Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, ym. Lower death risk for vascular dementia than for Alzheimer's disease with postmenopausal hormone therapy users. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:870–7.
- Morinaga A, Hirohata M, Ono K, ym. Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359: 697–702.
- Yue X, Lu M, Lancaster T, ym. Brain estrogen deficiency accelerates A β plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:19198–203.
- Bove R, Secor E, Chibnik LB, ym. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, ym. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, ym. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* 2019;364:l665.
- Topo P, Luoto R, Hemminki E, Uutela A. Declining socioeconomic differences in the use of menopausal and postmenopausal hormone therapy in Finland. *Maturitas* 1999;32:141–5.
- Tuomikoski P, Salomaa V, Havulinna A, ym. Decreased mortality risk due to first acute coronary syndrome in women with postmenopausal hormone therapy use. *Maturitas* 2016;94:106–9.