Stellungnahme

Kombinierte Hormonersatztherapie – ein Risiko für demenzielle Erkrankungen?

Biologisch und klinisch nicht plausible Assoziationen

Eine im Juni 2023 veröffentlichte Studie zum Thema kombinierte Hormonersatztherapie und Demenzrisiko wird in der nachfolgend wiedergegebenen Stellungnahme wegen biologisch und klinisch nicht plausibler Assoziationen kritisch betrachtet.

Im Juni dieses Jahres wurden von Pourhadi und Mitarbeitern Daten publiziert, die eine positive Assoziation zwischen der Therapie mit einer kombinierten Hormonersatztherapie (HRT) und dem Eintreten einer Demenz aufzeigen (1). Die Autoren benutzten als Datengrundlage das dänische nationale Gesundheitsregister, in welchem die medizinischen Daten (Diagnosen, Therapien, Verordnungen) aller ca. 5.000.000 Dänen gespeichert werden. In den Jahren 2000 bis 2018 wurden 5.589 Fälle von Demenz bei Frauen erfasst, die im Jahr 2000 zwischen 50 und 60 Jahre alt waren. Diesen Fällen wurden 55.890 gesunde Kontrollpersonen zugeordnet, die keine Kontra-Indikation für eine HRT zum Startzeitpunkt (2000) hatten. Frauen, die jemals eine HRT angewandt hatten, wiesen eine Hazard Ratio (HR) von 1,24 (OR 1,17–1,33) für die Entwicklung einer Demenz, welcher Art auch immer, auf. Sie lag also 24 % höher gegenüber den Frauen, die nie eine HRT angewandt hatten. Auffallend ist, dass das Risiko bereits nach einer kurzen Anwendungszeit in relativ jungen Jahren (perimenopausal) signifikant erhöht war. Die Aussagen beziehen sich im Wesentlichen auf orale kombinierte HRT-Präparate, wobei die am häufigsten verwendeten Pharmaka Estradiol und Norethisteron bzw. Medroxyprogesteron waren. Transdermale Anwendungen waren selten. Gestagen-mono-Präparate und vaginale Estrogenpräparate zeigten keinen signifikanten Anstieg des Demenzrisikos. Das Risiko einer demenziellen Erkrankung zeigte in den Darstellungen eher schwankende HRs. Das Alzheimer-Risiko war sogar in der Gruppe mit mehr als 12-jähriger Anwendung geringer als bei kürzerer Einnahme. Die Gruppe der Betroffenen litt bei der Ersterfassung signifikant häufiger an einem Diabetes mellitus, einer Schilddrüsenerkrankung und/oder an einer Hypertonie. Rauchen, wie auch andere Lifestyle-Faktoren, wurde nicht erfasst. Besonders problematisch ist die Tatsache, dass Angaben zur reproduktiven Phase der Frauen, Zahl der Schwangerschaften oder die Anwendung hormoneller Kontra-

zeption nicht als Variable berücksichtigt wurden.

Die Feststellung, dass praktisch mit der Einnahme der ersten HRT-Tablette das Risiko für eine spätere demenzielle Erkrankung signifikant steigt, wird hier erstmalig beschrieben. Finnische Registerstudien zeigten ein gemischtes Bild (2). Hier war erst nach einer >10-jährigen Einnahme einer kombinierten HRT ein Anstieg zu verzeichnen. Eine Estrogen-mono-Therapie zeigte nur einen marginalen Anstieg des Risikos nach langjähriger Einnahme. Immerhin wiesen die finnischen Studien darauf hin, dass das Risiko, infolge einer Demenz zu versterben durch die Anwendung einer HRT um ca. 30 % sank (3). WHI als randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen, vor allem, vaskulärer Demenz und spätem Beginn (>65 Jahre) einer HRT (4). In der WHI-Studie hatten Frauen, die in jungen Jahren mit einer HRT begonnen hatten, kein erhöhtes Risiko für eine spätere Demenz (5). Zwei Fall-Kontroll-Studien konnten keinen signifikanten Risikoanstieg für eine demenzielle Erkrankung im Zusammenhang mit einer HRT aufzeigen (6). Eine ebenfalls seit >20 Jahren durchgeführte und weiterlaufende Observationsstudie (Cache County Study) zeigt sogar eine Protektion durch (langjährige) HRT vor einer Demenzerkrankung (7, 8). Daten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie aus Dänemark ergaben, dass eine kurzfristige Einnahme, aber auch eine langfristige Anwendung von HRT vor einer demenziellen Erkrankung schützt (9). Ebenso wurde eine HRT in einer Meta-Analyse als protektiv vor einer demenziellen Erkrankung eingestuft (10).

Als anerkannte Risiko-Faktoren für die Entwicklung einer Demenz gelten Hypertension, Diabetes mellitus und z. B. Rauchen (11). Alkoholkonsum ist in niedriger Dosierung (z. B. <20 g/d) eher protektiv. Stärkerer Konsum steigert aber das Risiko signifikant (12, 13).

Die Studie von Pouhardi und Mitarbeitern basiert auf einem gesicherten Datenpool von Gesundheitsmerkmalen der untersuchten Population. Allerdings können Lifestyle-Faktoren und psycho-soziale Situationen der beobachteten Frauen nicht beurteilt werden. Auffallend ist, dass praktisch mit der ersten HRT-Einnahme unabhängig vom Alter der Frauen zu Therapiebeginn das Demenzrisiko steigt. Dies weist auf starke Verzerrungen der Daten z. B. durch die oben genannten individuellen Situationen in der reproduktiven Lebensphase durch nicht erfasste Einflussfaktoren hin. Ebenso litten die Erkrankten signifikant häufiger an Grundproblemen, die als gesicherte Risikomorbiditäten für eine Demenz gelten.

Die Arbeit von Pourhadi und Mitarbeitern ist als Diskussionsansatz zu sehen. Wie bereits die Kommentatorinnen (Kenjal Kantarci, JoAnn E. Manson) im *British Medical Journal* als Begleiteditorial zu dem zitierten Artikel vermerken, sind die hier beschriebenen Assoziationen zwischen HRT und Demenzerkrankung nicht geeignet, die klinische Entscheidung für oder gegen eine HRT sinnvoll zu beeinflussen, wenn Patientinnen an menopausalen Symptomen leiden, da sie biologisch und klinisch nicht plausibel sind (14). Grundrisiken der Frauen konnten wegen des Designs der Studie nicht adäquat gewichtet und berücksichtigt werden.

Literatur

1. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen C, Meaidi A: Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. BMJ. 2023;28;381:e072770
2. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS: Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. BMJ. 2019;364:l665
3. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O: Lower death risk for vascular dementia than for Alzheimer's disease with postmenopausal hormone therapy users. JCEM. 2017;102:870–877
4. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators: 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;289:2651–2662
5. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, Vaughan L, Robinson J, Rapp SR, Goveas JS, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Li W, Resnick SM; WHIMSY Study Group: Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med. 2013;173:1429–1436
6. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C: Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. BMJ. 2021;374:n2182
7. Matyi JM, Rattinger GB, Schwartz S, Buhusi M, Tschanz JT: Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. Menopause. 2019;26:1366–1374
8. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, Corcoran C, Tschanz J, Norton M, Munger R, Welsh-Bohmer K, Zandi PP; Cache County Investigators: Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. Neurology. 2012; 79:1846–1852
9. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; PERF Study Group: Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. Menopause. 2005;12:12–17
10. Henderson VW: Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:99–106
11. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D: Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. Neurotoxicology. 2017;61:143–187
12. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan EC, Lonnroos E: Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: an overview of systematic reviews. Curr Clin Pharmacol. 2015;10: 204–212
13. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C: Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. Age Ageing. 2008;37:505–512
14. Kantarci K, Manson JE: Menopausal hormone therapy and dementia. BMJ. 2023;381:1404

Prof. Dr. med. Joseph Neulen, Aachen
Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, Basel
PD Dr. med. Bettina Böttcher, Innsbruck
Prof. Dr. med. Ariane Germeyer, Heidelberg
Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Frankfurt
Prof. em. Dr. med. Bruno Imthurn, Zürich
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Heidelberg, Peking
Prof. Dr. med. Petra Stute, Bern
Prof. Dr. med. Christian Thaler, München
Prof. Dr. med. Inka Wiegratz, Frankfurt
Prof. Dr. med. Ludwig Wildt, Innsbruck