

Savolainen-Peltonen H et al., Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* 2019;364:l665. LoE 3b

### HINTERGRUND

Frauen erkranken häufiger an einer Alzheimerdemenz (AD) als Männer. Eine 65-jährige Frau hat ein Risiko von 1:6, im weiteren Leben eine AD zu entwickeln (Mann 1:11) [1]. Bisher gibt es keine medikamentöse präventive oder kausale Therapie. Somit kommt der Frage, inwiefern eine Hormonersatztherapie (HRT) präventiv wirksam ist, eine grosse Bedeutung zu.

### ZUSAMMENFASSUNG

In einer finnischen Fall-Kontroll-Studie wurden alle postmenopausalen Frauen (n=84 739), die im Zeitraum zwischen 1999 und 2013 die Diagnose AD erhielten, mit altersgematchten Kontrollen (n=84 739) verglichen. Frauen mit AD wurden über das nationale Versicherungsregister identifiziert, Kontrollen via nationalem Einwohnerregister. Die Anwendung einer HRT wurde ebenfalls einem Register entnommen, in welches jedes in einer Apotheke ausgegebene Medikament gespeichert wird. Primäre Studienendpunkte waren die Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) für AD. Bei AD Diagnosestellung waren 98.8% der betroffenen Frauen mindestens 60 Jahre und 55.7% über 80 Jahre alt. Die Anwendung einer systemischen HRT war mit einem um 9-17% erhöhten AD Risiko assoziiert. Das Risiko unterschied sich nicht signifikant zwischen Östradiolmonotherapie (OR 1.09, 95% KI 1.05-1.14) und Östrogen-Gestagen-Therapie (OR 1.17, 95% KI 1.13-1.21). Der Gestagentyp und das Alter bei HRT Start hatten keinen Einfluss. Für HRT Anwenderinnen, die bei Therapiestart jünger als 60 Jahre alt waren, war das AD Risiko nach mindestens 10-jähriger Therapie erhöht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Langzeittherapie mit systemischer HRT unabhängig vom HRT Typ und Alter bei Therapiestart mit einem erhöhten AD Risiko verbunden ist.

### KOMMENTAR

Die vorliegende Studie unterstützt die Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) Memory Study, welche für postmenopausale Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit einer kombinierten HRT (konjugierte equine Östrogene und Medroxyprogesteronacetat) begannen, ein erhöhtes Demenzrisiko zeigte [2]. Sie widerspricht aber einer Metaanalyse aus 18 Observationsstudien [3] und drei weiteren Studien (eine Fall-Kontroll-Studie und zwei prospektive Kohortenstudien), die insbesondere für den HRT Start in «midlife» einen präventiven Einfluss zeigten [4]. Darüber hinaus konnte die WHI eine signifikante Reduktion der Demenzmortalität infolge einer HRT zeigen [5]. Die aktuelle Studie besticht zwar durch die grosse Fallzahl, allerdings weist sie auch einige gravierende Schwächen auf. Das Studiendesign entspricht nur einem Evidenzlevel III. Es werden verschiedene nationale Register miteinander verknüpft, sodass weitere Informationen zu den eingeschlossenen Frauen nicht berücksichtigt werden konnten (Risikofaktoren, familiäre Belastung, Schweregrad und Verlauf der AD etc.). In Zusammenschau der bisherigen Evidenz sollte die neue Studie daher nicht überbewertet werden.

### REFERENZEN

- [1] K. Irvine, K.R. Laws, T.M. Gale, T.K. Kondel, Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis, *J Clin Exp Neuropsychol* 34(9) (2012) 989-98.
- [2] S.A. Shumaker, C. Legault, L. Kuller, S.R. Rapp, L. Thal, D.S. Lane, H. Fillit, M.L. Stefanick, S.L. Hendrix, C.E. Lewis, K. Masaki, L.H. Coker, S. Women's Health Initiative Memory, Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study, *JAMA* 291(24) (2004) 2947-58.
- [3] P.M. Maki, Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies, *Menopause* 20(6) (2013) 695-709.
- [4] V.W. Henderson, Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause, *J Steroid Biochem Mol Biol* 142 (2014) 99-106.
- [5] J.E. Manson, A.K. Aragaki, J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice, A.Z. LaCroix, R.T. Chlebowski, B.V. Howard, C.A. Thomson, K.L. Margolis, C.E. Lewis, M.L. Stefanick, R.D. Jackson, K.C. Johnson, L.W. Martin, S.A. Shumaker, M.A. Espeland, J. Wactawski-Wende, W.H.I. Investigators, Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials, *JAMA* 318(10) (2017) 927-938.

### HERAUSGEBER

Deutsche Menopause  
Gesellschaft e.V.  
Präsident:  
Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck

### REDAKTION

Prof. Dr. Petra Stute  
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Inselspital, 3010 Bern

### GESCHÄFTSSTELLEN

DMG e.V. und SMG  
Anne Becker, D-35041 Marburg  
Email: Info-DMG@email.de  
administration@meno-pause.ch