

Women's Health Initiative Memory Study – vaskuläre Risiken auch im Hirn?

A.O. Mueck, W.Braendle

In der sog. "Women's Health Initiative Memory Study – WHIMS" wurde für die über 65jährigen Frauen (Durchschnitt 71 Jahre) der im Juli letzten Jahres abgebrochenen WHI-Studie eine Auswertung hinsichtlich der Entwicklung von Demenzen und spezieller kognitiver Funktionen durchgeführt (1). Insgesamt wurden 2.229 Frauen mit 0.625 mg equinen Estrogenen/2.5 mg MPA vs. 2.303 Frauen unter Plazebo geprüft. Nach im Mittel 4.05 (SD 1.19) Jahren wurde für 40 Frauen (1.8 %) unter HRT und für 21 (0.9 %) unter Plazebo die Diagnose "wahrscheinliche Demenz" gestellt (Risiko 2.05; 95% KI 1.21 – 3.48), in absoluten Zahlen pro Jahr 23 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen.

Betreffend M.Alzheimer (M.A.) wurden unter diesen Fällen "wahrscheinlicher Demenzen" 20 unter HRT und 12 unter Plazebo diagnostiziert. Diesbezüglich war der Unterschied zwischen HRT und Plazebo nicht signifikant. Entsprechend zeigte sich auch in den kognitiven Testen zur Feststellung einer sog. "Mild Cognitive Impairment" (MCI) im Vergleich HRT/Plazebo, kein signifikanter Unterschied. Diese Form kognitiver Veränderungen wird als frühes Stadium eines M.A. beurteilt.

Wie die Autoren bereits selbst diskutieren, basiert diese Erhöhung der "wahrscheinlichen Demenzen", sichtbar bereits im 1. Behandlungsjahr, vermutlich auf vaskulären Veränderungen. Erinnert sei hier an die diesbezügliche Urschrift des Herrn Alois Alzheimer (1898): "Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefässerkrankung basierenden Gehirnerkrankungen". Die WHIMS bestätigt bzw. erweitert die Ergebnisse der vor einem Jahr abgebrochenen WHI, wonach vor allem initial mit einem geringfügig erhöhtem vaskulären Risiko zu rechnen ist, wenn in relativ hohem Alter bei vorbestehenden arteriosklerotischen Veränderungen erstmals mit der angewandten HRT begonnen wird, offensichtlich auch mit Auswirkungen im ZNS.

Erhöhtes Risiko für prädisponierte Patientinnen

Wenn auch heute "vaskuläre Demenzen" eigenständig definiert und in der WHIMS nur für 10% der Betroffenen angenommen werden – allerdings fünffach häufiger unter der HRT - so ist erwiesen, dass vaskuläre Effekte wie z.B. vasokonstriktorische Gestagenwirkungen alle Demenzformen stark negativ beeinflussen können. Nach jüngsten Untersuchungen werden enge pathophysiologische Beziehungen speziell zwischen M.A. und typisch vaskulären Demenzen angenommen – entsprechend finden sich auch gemischte Formen. Man muss annehmen, dass in der vaskulär besonders vulnerablen Subgruppe der ca. 70jährigen, in der Demenzen plötzlich und exponentiell 5-10fach zunehmen, Frauen mit bereits vorbestehendem Risiko in die Studie aufgenommen wurden.

Entsprechend finden sich auch in den kognitiven Testen Hinweise, dass für einige Frauen bereits vor Studienbeginn Einschränkungen bestanden. Die vierjährige HRT hat dann insbesondere durch negativ vaskuläre Effekte zu den genannten "wahrscheinlichen Demenzen" geführt, auch aufgrund fortschreitender vaskulärer und in diesem hohen Alter auch schnell zunehmend hirnatrophischer Veränderungen der bereits prädisponierten Patientinnen. Bekannt ist (3 Studien!), dass eine

Prävention bei bereits beginnenden bzw. manifesten M.A. mit HRT nicht gelingt – wer hätte dies bei den durchgeführten 3 – 4 - (maximal) 12monatigen Studien anders erwartet!

Zudem ist bei zu spätem Beginn der HRT auch nicht mehr mit einer Primärprävention zu rechnen. So nahm in der kürzlich publizierte Cache County Study (JAMA 2002; 288: 2123-2129) das Risiko von Demenzen, in dieser Studie ausschliesslich M.A., bei Beginn einer HRT bei Frauen über 60 Jahre um 112 % zu, vermutet wurden auch hier bereits vorbestehende, nicht mehr reversible Hirnveränderungen. Demgegenüber – und das scheint wesentlich – wurde bei Beginn der HRT um die Zeit der Perimenopause und Durchführung über 10 Jahre eine Reduktion des Risikos für M.A. um 83% beobachtet! Wiederum bestätigt eine Studie, dass es entscheidend ist, den Abfall des Estradiols innerhalb eines bestimmten Zeitfensters aufzufangen, wie bereits seit Jahren für die Osteoporoseprävention bekannt.

Bereits über ein Dutzend Fall/Kontroll- und Kohortenstudien wurden publiziert, die zumeist eine hochsignifikante Reduktion hinsichtlich eines späteren Auftretens von M.A. zeigen – nach einer Metaanalyse von 14 Studien ergab sich eine Risikoreduktion von 44% (3). Insbesondere sind die positiven Wirkungen einer frühen Estrogensubstitution auch biologisch plausibel – nachgewiesen wurde eine Vielzahl neurotropher Effekte, von besonderer Bedeutung auch im Hirn die antioxidativen und durchblutungsfördernden Estrogenwirkungen. Alpha- wie Beta-Estrogenrezeptoren finden sich speziell im Hippocampus und Amygdala in Arealen mit spezieller Bedeutung für kognitive Funktionen. Weniger bekannt sind allerdings die Gestageneffekte, die z.T. auch bezüglich dieser Estrogenwirkungen dosisabhängig antagonistisch wirken können. Auch daraus ergibt sich die Empfehlung, die Dosis insbesondere des Gestagens zu minimieren.

Gleiche Mängel der WHI bei allen Auswertungen

Im gleichen Heft der JAMA wurde eine weitere Auswertung der "WHIMS" hinsichtlich "globaler kognitiver Funktionen" mit modifizierter Testung (ohne die mehr für M.A. sensitiven Tests) publiziert, mit etwas geringeren Fallzahlen (2145/2236) und leicht verlängerter Studiendauer (Mittel 4.2 Jahre) (2). Die für diese Auswertung angewandte Testung soll eher unspezifisch das Risiko von Demenzen heterogenen Ursprungs erfassen, die Validität wird jedoch kontrovers diskutiert. Bei dieser Auswertung ergab sich eine signifikante Verschlechterung unter HRT, selbst nach Aussage der Autoren jedoch von fraglicher klinischer Relevanz. Damit nicht genug – es wird mit der sog. "WHISCA" (Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging) bereits die nächste Auswertung angekündigt, die wiederum mit anderen Fallzahlen (n = 1414) die Altersabhängigkeit kognitiver Funktionen stärker berücksichtigen soll – man spürt bei diesen Informationen, wie problematisch bereits die Methodik solcher Untersuchungen zur Feststellung kognitiver Hirnfunktionen ist.

50 weitere Publikationen sind aus der WHI zu verschiedenen Themen geplant: so wird gewährleistet, dass die Diskussion bleibt bzw. immer wieder aufs neue angeheizt wird. Aus der gleichen Studie sind jedoch im Prinzip immer die gleichen Probleme zu erwarten: So bleibt insbesondere das Präparat gleich – nur eine fixe Kombination, zu hoch dosiert, mit Komponenten, die in Europa bzw. mittlerweile auch in den USA mehrheitlich abgelehnt werden. Auch das Kollektiv bleibt gleich – mit hohem Durchschnittsalter und mit schwerwiegenden Risikofaktoren wie Hypertonie

(36 %), extreme Adipositas (34 %) und sehr hohem Anteil von Raucherinnen (50%), z.T. auch mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie Infarkt, Insult, Thrombosen, Lungenembolien, Diabetes u.a..

Auch das Design der Studie bleibt gleich, keinesfalls ein "Goldstandard", sondern mit Mängeln wie hochgradige Selektion (373.092 Frauen gescreent, davon nur 4,5% rekrutiert), Entblindung für 40,5 % unter HRT gegenüber 6,8% unter Plazebo (wodurch der entscheidende Vorteil gegenüber "Beobachtungsstudien" entfällt) sowie mit sehr hohen Abbruchraten während der Studie. In der WHIMS nahmen 2.534 der insgesamt 4.894 Frauen (52%) die Studienmedikation nicht korrekt ein – Ergebnisse aus der WHI sind somit bereits aus logistisch-statistischen Gründen kritisch zu beurteilen und können keinesfalls 40 Jahre Forschung und Erfahrung negieren.

Literatur

- (1) Shumaker SA 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: 2651-2662
- (2) Rapp SR 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: 2663-2672
- (3) LeBlanc ES et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. JAMA 2001; 285: 1489-1499

PD Dr.med.Dipl.Chem.
Dr.rer.nat. Alfred O. Mueck
Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und
Menopause, Frauenklinik, Universität Tübingen
Email: Endo.Meno@med.uni-tuebingen.de