

hjernen, hvorved musene ville blive kureret. Få havde imidlertid troet på, at den simple strategi ville føre til noget betydningsfuldt. Overraskelsen var derfor stor, da de immuniserede mus, der fik et positivt immunrespons, slet ikke eller i nedsat omfang fik amyloide plaques og andre patologisk-anatomiske abnormiteter, og at de kognitive test viste forbedringer i forhold til ikkeimmuniserede kontrolmus. Resultaterne tydede på, at der kunne findes en simpel behandling af en meget kompleks sygdom. Musene tålte immuniseringen, og prækliniske sikkerhedsforsøg på andre dyr samt et enkelt lille fase 1-forsøg på mennesker sandsynliggjorde, at behandlingen ikke var giftig. Derfor blev et egentligt multicenter-fase 2-forsøg omfattende 300 patienter hurtigt iværksat af firmaerne ELAN og Wyeth-Ayerst. Immuniseringen måtte imidlertid ophøre i januar 2002, da der fremkom tegn på aseptisk encefalit hos 6% af de deltagende patienter. De mange forventninger gav anledning til en tilsvarende stor skuffelse, og behandlingsprincippet blev af mange betragtet som ubrugeligt [1].

Nu har en klinisk undersøgelse af en gruppe af de immuniserede patienter et år efter immuniseringen givet anledning til en fornyet optimisme [2, 3]. Først skal det fastslås, at resultaterne må betragtes som præliminære, da de bygger på en mindre gruppe, der omfatter 30 patienter, hvoraf 24 var immuniseret med Abetapeptidet, og seks fik placebo. Rapporten har imidlertid værdi, fordi den sammenkæder udviklingen af et immunrespons mod amyloide plaques med en grundig undersøgelse af patienternes kognitive status (*mini-mental state examination*, MMSE) og evne til at gennemføre daglige aktiviteter (*disability assessment for dementia*) samt en visuel hukommelsestest (Wechslers *memory scale*). Immunresponsen mod amyloide plaques blev bestemt ved at måle patientserums evne til at binde til amyloide plaques i hjernevæv fra en transgen Alzheimers sygdom-musemodel. Tyve patienter fik et positivt immunrespons, og de ti, som ikke fik et respons, tjente som negative kontrolpersoner. Efter et år var to patienter udgået af undersøgelsen. Alle patienterne havde Alzheimers sygdom af mild til moderat grad ved undersøgelsens start, og syg-

dommen forværredes på alle testede parametre hos ni, som ikke fik et immunrespons. I modsætning hertil forekom der en signifikant mindre sygdomsprogression hos 19 patienter med et positivt respons, og en omvendt korrelation mellem immunresponsets størrelse og forværringen i MMSE kunne påvises. Hvis fundene bliver bekræftet ved de efterfølgende undersøgelser af de andre deltagere i studiet, står vi nu for første gang med en eksperimentel behandling, som kan hæmme sygdomsudviklingen hos patienter med Alzheimers sygdom. Den høje frekvens af aseptisk encefalit umuliggør naturligvis, at den i undersøgelsen benyttede behandling direkte kan indføres i klinikken, men behandlingsprincippet har stået sin prøve. Nu forestår et betydeligt arbejde med at definere optimale epitoper til at rejse antistoffer imod og at undersøge, om det er muligt at undgå aseptisk encefalit som bivirkning. Hvis sidstnævnte ikke er muligt, vil det stadig være muligt at gennemføre passiv immunisering ved infusion af antistoffer mod de amyloide plaques, da den behandling har vist sig at være effektiv i dyremodeller.

Det skal understreges, at der ikke forekom en egentlig forbedring hos nogle af patienterne. Det tyder på, at der allerede ved behandlingsstart var opstået irreversible hjerneskader. Derfor vil en mere aggressiv opsøgning af patienter med mulig begyndende Alzheimers sygdom i fremtiden kunne blive retfærdiggjort, hvis en stabilisering af deres tilstand bliver mulig.

Afslutningsvis må det konkluderes, at undersøgelsen giver grund til håb om, at der vil kunne udvikles egentlige behandlinger af Alzheimers sygdom baseret på aktiv eller passiv immunisering. Håbet bør snarest kunne støttes eller fjernes med rapportering om status på større grupper af de patienter, som indgik i immuniseringsforsøget.

Litteratur

1. Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:824-8.
2. Hock C, Konietzko U, Streffer JR et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547-54.
3. Winblad B, Blum KI. Hints of a therapeutic vaccine for Alzheimer's? *Neuron* 2003;38:517-8.

Ingen beskyttende effekt af postmenopausal hormonbehandling på demens

Ellen Løkkegaard & Niels Jørgen Secher

Der er biologiske holdepunkter for, at østrogen kan påvirke de kognitive funktioner og udviklingen af Alzheimers demens.

Ved epidemiologiske undersøgelser har man fundet, at hormonbehandling i forbindelse med overgangsalderen bevarer de kognitive funktioner og nedsatte risikoen for at få Alzheimers demens.

I nye, store, randomiserede placebokontrollerede undersøgelser finder man ingen bedring af kognitive funktioner ved hormonbehandling, men en øget risiko for at få Alzheimers demens.

Gennem det seneste årti har man i flere epidemiologiske undersøgelser vist, at brug af kvindelige kønshormoner i for-

bindelse med overgangsalderen både beskyttede mod fald i kognitive funktioner og nedsatte risikoen for at få demens, særlig Alzheimers demens. Disse observationelle undersøgelser har muligvis været skævvredne, idet kvinder, der selv vælger, om de vil bruge hormoner i forbindelse med overgangsalderen, a priori kan have en anden kognitiv funktion [1] og lavere risiko for at få demens end de øvrige kvinder, idet man i hovedparten af de randomiserede kliniske undersøgelser ikke har fundet gunstige kognitive ændringer ved hormonbehandling, hverken hos raske eller hos demente kvinder. I et nyere Cochrane-review konkluderede man, at der efter undersøgelse af kognitive ændringer hos 566 postmenopausale hormonbehandlede kvinder ikke var evidens for, at hormoner beskytter mod generelt fald i den kognitive funktion, fraset ved østrogenbehandling af en gruppe yngre, kirurgisk menopausale kvinder [2]. I et andet Cochrane-review lavede man en meta-analyse på en undersøgelse af 210 kvinder med Alzheimers demens og fandt, at hormonbehandling ikke medførte klinisk betydende kognitive ændringer [3]. I begge review blev det anført, at man måtte vente til udgangen af dette årti, hvor resultaterne fra igangværende store undersøgelser af fordele og ulemper ved hormonbehandling forventedes, bl.a. fra den store amerikanske, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelse The Women's Health Initiative (WHI). Imidlertid blev dele af WHI-undersøgelsen stoppet i foråret 2002, da der var en øget risiko for at få brystcancer og kardiovaskulær sygdom ved kombineret østrogen/gestagenbehandling, hvori- mod den del, hvor kvinder, der har fået fjernet livmoderen, randomiseres til ren østrogenbehandling eller placebobehandling, kører videre. I maj 2003 blev resultater, der omhandler den kognitive del af undersøgelsen, Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), publiceret [4].

I WHIMS indgik der 4.532 kvinder, der var 65 år eller ældre, hvilket udgør 93% af de adspurgte. I alt 2.229 kvinder blev randomiseret til kombineret østrogen/gestagenbehandling (kontinuerlig konjugeret østrogen og medroxyprogesteronacetat), og 2.303 kvinder blev randomiseret til placebo.

Ved et demensscreeningsystem baseret på en modificeret *mini mental state examination* (3MSE) og videre neuropsykologisk undersøgelse af kvinder, der scorede under nærmere beskrevne værdier, blev der i en ca. fireårig periode opsporet 40 mulige demenstilfælde blandt de hormonbehandlede, heraf 20 tilfælde af Alzheimers demens, mens der i placebogruppen kun var 21 muligt demente, heraf 12 med Alzheimers demens. Ved *intention to treat*-analyse var der således en øget hazard-ratio på 2,05 (95% konfidensinterval (CI) 1,21-3,48) for at få mulig demens i gruppen, der fik hormonbehandling, i forhold til placebogruppen. Denne risikoøgning svarer til yderligere 23 muligt demente, hvis 10.000 kvinder hormonbehandles i et år. Da der var et stort frafald primært blandt de hormonbehandlede, foretog man ligeledes analyser, hvor ikkeadhærente blev ekskluderede, men der var fortsat en forhøjet hazard-ratio på 3,22 (95% CI 1,25-8,29) for at få mulig demens

blandt hormonbehandlede i forhold til placebogruppen. Af de hormonbehandlede kvinder fik 56 mild kognitiv påvirkning, hvilket var tilfældet for 55 kvinder i placebogruppen. Der var således ikke en øget risiko forbundet med hormonbehandling for at få mild kognitiv påvirkning (hazard-ratio 1,07 (95% CI 0,74-1,55)).

Den eksterne validitet af WHI-undersøgelsen har været diskuteret meget blandt danske gynækologer, da de inkluderede var ældre, mere overvægtige og flere havde hypertension og diabetes end i en tilsvarende dansk population. Derfor er det meget interessant, at man i WHIMS har præsenteret detaljerede resultater for undergrupper, selv om der ikke kan forventes at være tilstrækkelig statistisk styrke til, at man kan opnå signifikante resultater i undergrupperne. Der er ingen tendens til, at risikoen er mindre for nogen af undergrupperne, der er opdelt efter alder, uddannelse, tidligere apopleksi/diabetes/hormonbehandling/østrogenbehandling/østrogen-gestagen-behandling/statinbehandling/aspirinbehandling og 3MSE-score ved indgangen til studiet, på nær hos diabetikere, men der er ganske få sygehistorier.

I samme nummer af JAMA blev der ligeledes publiceret en detaljeret redegørelse over ændringerne i 3MSE-scoren hos gruppen, der fik hormonbehandling, og placebogruppen [5]. Scoren ved 3MSE steg generelt i undersøgelsesperioden, efter som deltagerne blev bedre til testen. Stigningen var mest udtalt for placebogruppen, uafhængigt af om ikkeadhærente, muligt demente, kognitivt påvirkede eller patienter med apopleksi blev udelukket fra analyserne. I denne artikel er ændringerne i 3MSE ligeledes opgjort på undergrupper, og der synes ikke at være nogle undergrupper, der skiller sig ud, og har en gavnlig effekt af hormonbehandling.

I WHIMS-studiet belyses effekten af kontinuert kombineret østrogen-gestagen-behandling hos kvinder over 64 år. Vi kan forvente resultater ved ren østrogenbehandling, når østrogenbehandlingdelen er gennemført. På det foreliggende er forbedring af kognitiv funktion ikke en indikation for hormonbehandling.

Litteratur

1. Løkkegaard E, Pedersen AT, Laursen P et al. The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance. *Maturitas* 2002;42:209-18.
2. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
3. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
4. Shumaker SA, Legault C, Thal L 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.
5. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA 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.