

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

med infliximab som bivirkning kan medføre eller forværre hjertesvigt. I produktresumeeet, som er udgivet og senest revideret af Sundhedsstyrelsen i august 1999, står der anført under kontraindikationer, at Remicade (infliximab) ikke må gives til patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) og under bivirkninger oplystes kun kardiologiske lidelser, såsom arytmi, forværring i hjerteinsufficiens og takykardi.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at behandlingen med TNF- α -antagonist infliximab ikke kun kan føre til forværring af en i forvejen bestående hjerteinsufficiens, men også kan udløse svære hjertesvigtssymptomer hos tidligere hjerteriske patienter.

Den her beskrevne sygehistorie er anmeldt til Sundhedsstyrelsen.

Korrespondance: Tina H. Leetmaa, Segelckesvej 7, DK-5000 Odense C.
E-mail: busybee@get2net.dk

Antaget: 22. november 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Louis A, Cleland JG, Crabbe S et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVERY and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. *Eur Heart Fail* 2001;3:381-7.
2. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
3. Berg PA. Risks and side effect reactions during therapy with TNF-alpha blockers. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1631-4.
4. De' Clari F, Salani I, Safwan E. Sudden death in a patient without heart failure after a single infusion of 200 mg infliximab: does TNF-alpha have protective effects on the failing heart, or does infliximab have direct harmful cardiovascular effects? *Circulation* 2002;105:E183.
5. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-11.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Cand.scient. Jan Wohlfahrt:

Pregnancy and breast cancer

Disputatsen er baseret på 11 tidligere publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udført på Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut.

Det er velkendt, at en kvindes reproduktive historie er stærkt associeret med hendes risiko for brystkræft, og det er en generel opfattelse, at en bedre forståelse af denne association spiller en afgørende rolle for intervention. Det overordnede formål med afhandlingen var således mere indgående at studere associationen mellem graviditet og risiko for brystkræft i et kohortestudie af mere end 1,5 millioner danske kvinder ved at benytte det omfattende datamateriale af høj kvalitet, som findes i vore nationale registre med detaljerede oplysninger om graviditetstyper og kliniske oplysninger om brystkræfttilfælde.

Vi fandt, at den langvarige reduktion af risikoen efter en fødsel ikke kun afhænger af ung alder ved første fødsel men også på samme måde af ung alder ved efterfølgende fødsler. Den risikoreducerende effekt af enhver fødsel i en ung alder synes at repræsentere en langvarig effekt tidligt i sygdomsforløbet med en 10-årig latensperiode.

Ved at anvende oplysningerne om gestationsalder for provokerede aborter, dødfødsler og levendefødsler fra de danske nationale registre fandt vi, at brystkræftisiko ikke er associeret med gestationsalder, hvad angår graviditeter af kort varighed (provokeret abort), hvorimod kvinder med fuldbåren graviditet havde en lavere risiko end kvinder med ekstremt tidlig fødsel. Sammenholdt indikerer disse fund, at en risikoreduktion efter en fødsel skyldes faktorer, der opstår meget sent i graviditeten.

På baggrund af kliniske oplysninger om undertyper af brystkræft konkluderede vi, at risikoreduktionen efter en fødsel observeres for de fleste undertyper. Vi observerede bemærkelsesværdige differentielle associationer med reproduktionshistorie alt efter markør for stadie for både invasive tumorer og in situ-læsioner. Dette kan tolkes som en sen effekt af reproduktionshistorie på tumorvækst, eller at detektionsraterne er forskellige hos kvinder med og uden børn.

Ud over den langvarige reduktion i brystkræftisiko efter en barnefødsel observerede vi en kortvarig risikostigning. Den kortvarige stigning er dog ganske beskedent og langt fra tal rapporteret tidligere, men den var større efter en fødsel med graviditetskarakteristika associeret med højt hormon-niveau, hos kvinder med familiehistorie med brystkræft, og var specielt markant, hvad angår forekomsten af store brysttumorer. Sammenholdt støtter vores fund således idéen om, at den kortvarige stigning er associeret med graviditetsinduceret hormonel stimulation af væksten af præmaligne og maligne celler.

Forf.s adresse: Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S.

E-mail: jaw@ssi.dk

Forsvaret finder sted den 29. september 2005, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Opponenten: Professor Malcolm Pike, USA, Professor Ivar Heuch, Norge, og Professor Elsebeth Lynge.

Læge Ole Peter Kristiansen:

Non-MHC genes in type 1 diabetes: family-based association studies and functional studies of disease-associated polymorphisms



Disputatsen består af ti originalarbejder udført på Steno Diabetes Center og en sammenfattende oversigt.

Type 1-diabetes mellitus (T1DM) er en kompleks autoim-

mun sygdom, hvor både HLA-gener og andre gener uden for HLA-regionen bidrager til risikoen for udvikling af T1DM.

Formålet med afhandlingen var med fokus på elleve undersøgte kandidatgener at give en kritisk oversigt over studier af den genetiske disposition til T1DM, der ikke er relateret til HLA-regionen. Elleve »ikke-HLA«-kandidatgener – valgt ud fra en patogenetisk sygdomsmodel – blev i et populationsbaseret dansk T1DM-familie materiale og med familiebaserede genetiske analyser evalueret for association til T1DM. De associerede genvarianter blev funktionelt undersøgt.

En identificeret *CD4*-promoter-haplotype påvistes associeret til T1DM. Funktionelt fandtes denne *CD4*-promoter at have højere konstitutiv aktivitet end andre *CD4*-promoter-varianter, hvorfor den muligvis disponerer til T1DM via en højere konstitutiv ekspression af CD4-proteinet.

Undersøgte genvarianter i *CTLA4* associerede ikke signifikant med T1DM i det danske materiale, men *CTLA4* er vist at være et T1DM-gen. Den disponerende genvariant menes at føre til en reduktion af den negative perifere regulering af T-celle-aktivitet og dermed autoimmunitet.

Studiet af en *IL6*-promoter-variant viste evidens for association til T1DM, men kun hos piger og primært yngre piger. Funktionelle studier viste, at den »T1DM-protektive« promoter har lavere stimuleret aktivitet end den »T1DM-disponerende« promoter i fravær af 17β -østrogen, og at denne forskel i promoteraktivitet ophæves af 17β -østrogen. Disse observationer bør bekræftes uafhængigt af andre, og der er behov for yderligere studier til belysning af den funktionelle betydning af denne variant i relation til udvikling af T1DM.

Undersøgte genvarianter i *FAS*, *FASL*, *GALNT3*, *NQO1*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL1RT1* og *ICAM1* var ikke associeret til T1DM. Andre genvarianter i *IL1RT1* og *ICAM1* er senere vist associeret med T1DM.

De seneste års studier – inklusive dem i denne afhandling – har vist, at gener, der koder for proteiner af betydning for antigenrespons og immunregulering, må betragtes som velkvalificerede kandidatgener.

Generelt har studier inden for området »T1DM og ikke-HLA-genetisk disposition« vist, at 1) det er muligt at identificere sygdomsgener i komplekse autoimmune sygdomme, 2) identificerede sygdomsgener synes at disponere til autoimmunitet generelt, 3) der er behov for meget store materialer for identifikation af sygdomsgenerne, 4) uafhængig bekræftelse af association er nødvendig, 5) funktionelle studier er nødvendige for at kvalificere genvarianter som egentlige sygdomsgener og 6) at der er behov for nye genetiske analysemetoder, som kan analysere interaktionen mellem sygdomsgener.

Forf.s adresse: Bjernedevej 20A, DK-2700 Brønshøj.

E-mail: kirstenogole@mail.dk

Forsvaret finder sted den 30. september 2005, kl. 13.00, Auditoriet, Hagedorn Research Institute, Niels Steensens Vej 6, Gentofte.

Opponent: Lars Fugger, United Kingdom, Dag E. Undlien, Norge, og Jens Høiriis Nielsen.

Læge Thue Bisgaard:

Pain, recovery, and convalescence after laparoscopic cholecystectomy

Disputatsen udgår fra Gastroenheden, kirurgisk gastroenterologi, H:S Hvidovre Hospital, og består af otte originale publikationer og en sammenfattende redegørelse. Arbejdet er udført i perioden 1997-2001 og inkluderer patienter opereret på H:S Hvidovre Hospital og Dagkirurgisk Afdeling, Amtssygehuset i Glostrup.

Litteraturen vedrørende laparoskopisk kolecystektomi giver varierende oplysninger om det postoperative forløb med betydelige smerter og overraskende lang rekonvalescenstid. Nærværende disputats søger at karakterisere og optimere det tidlige postoperative forløb efter laparoskopisk kolecystektomi med fokus på smerter, restitution og rekonvalescenslængde.

De første dage efter operationen var smerterne komplekst varierende i forhold til varighed, styrke og karakter, og klinisk betydende risikofaktorer kunne ikke identificeres. Smerterne varede oftest 2-3 dage, var mest intense på operationsdagen og den følgende dag. Hos 13% af patienterne var smerterne intense i hele den første postoperative uge. Sårsmertter (somatiske smerter) dominerede sammenlignet med dybe intraabdominale diffuse smerter (viscerale smerter), som igen dominerede over skuldersmerter. I kontrollerede interventionsstudier kunne man vise signifikant analgetisk effekt af præoperativ enkeltdosisbehandling med intravenøs dexamethason (8 mg), anvendelse af lokalbedøvelse ved trokarportene og ved anvendelse af mikrolaparoskopisk kolecystektomiteknik.

Der fandtes ingen patofysiologisk basis for at anbefale mere end 2-4 dages rekonvalescenslængde hos i øvrigt raske patienter. Patienter anbefalet to dages rekonvalescenslængde havde seks dages fravær (median) fra arbejde og to dages fravær fra almindelige gøremål. Præoperative forventninger til den postoperative rekonvalescenslængde, postoperative smerter og postoperativ træthed var statistisk signifikante risikofaktorer til forklaring af forlænget rekonvalescenslængde. Patienter randomiseret til præoperativ dexamethasonbehandling havde signifikant kortere rekonvalescenslængde og signifikant mindre postoperativ træthed og kvalme og opkastninger. Randomisering til præoperativ kulhydratdrik havde ingen klinisk effekt på det postoperative forløb.

For at udnytte det fulde kliniske potentiale ved laparoskopisk kolecystektomi må fremtidige studier fokusere på effekten af en flerstrengt evidensbaseret behandling med patientinformation, multimodal analgetisk behandling og metoder til reduktion af tidlig postoperativ træthed som de vigtigste faktorer.

Forf.s adresse: General Bahnsonsvej 1, DK-2000 Frederiksberg.

E-mail: thuebisgaard@tdcadsl.dk

Forsvaret finder sted den 7. oktober, kl. 14.00, Auditoriet, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.

Opponent: Flemming Stadil, Flemming Burcharth og Lene Wallin.