

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

delstyrelsen efter gældende regler. En kombinationstablet bestående af ezetimibe/simvastatin er under udvikling. Indikation for at overveje ezetimibe i mono- eller i kombinations-terapi kunne være følgende:

- Manglende effekt af statinpræparat i monoterapi - det anbefalede behandlingsmål kan ikke opnås.
- Statintolerans/bivirkninger f.eks. i form af leverpåvirkning/myopati.

Litteratur

1. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-93.
2. Feldman T, Koren M, Insull W et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481-6.
3. Goldberg AC, Sapre A, Capece R et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
5. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K et al. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event. *Circulation* 2004;110:1061-8.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Ole E. Sørensen:

The human cathelicidin hCAP-18

Disputatsen udgår fra Granulocytlaboratoriet, Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet.

Cathelicidiner er en familie af antimikrobielle peptider, der deler et N-terminalt cathelindomæne, mens det antimikrobielle peptid findes C-terminalt. hCAP-18 (human cationic antimicrobial protein of 18 kDa) eller LL-37 (efter det 37-amino-syres C-terminale antimikrobielle peptid, der fraspaltes holoproteinet) er det eneste humane medlem af cathelicidin-familien og blev identificeret på Granulocytlaboratoriet i 1995. Disputatsarbejdet omfatter yderligere undersøgelser af hCAP-18.

Antistoffer mod hCAP-18 blev genereret ved immunisering af kaniner med rekombinant protein. Disse antistoffer blev brugt til at sætte en ELISA op for detektion af hCAP-18. Vha. antistofferne og ELISA'en var vi i stand til at vise, at hCAP-18 findes som et matrixprotein udelukkende i specifikke granula i humane neutrofile granulocytter. I specifikke granula fandtes hCAP-18 som holoprotein i sin antimikrobielt inaktive form. Biosyntesestudier med neutrofile forstadier fra knoglemarven viste, at hCAP-18 blev dannet i myelocytten og i metamyelocytten.

hCAP-18 blev fundet i høj koncentration i plasma. Vi fandt at, at hCAP-18 i plasma er til stede i højmolekylære, samt at disse højmolekylære former skyldes, at hCAP-18 binder til lipoproteiner i plasma.

For at aktivere den antimikrobielle aktivitet af hCAP-18 må det aktive antimikrobielle C-terminale peptid fraspaltes holoproteinet. Efter stimulation af neutrofile fandt vi hCAP-18 i sin processerede antimikrobielt aktive form, LL-37, ekstracellulært efter eksocytose. Spaltningen af hCAP-18 efter eksocytose blev medieret af proteinase 3 fra de azurofile granula.

hCAP-18 findes også udtrykt i forskellige epitelceller bl.a. i epididymis med en deraf følgende høj koncentration i seminal plasma. Ved det lave pH, der findes i vagina, blev hCAP-18 i seminal plasma processeret til det aktive antimikrobielle peptid ALL-38. Aspartatproteasen gastricsin var ansvarlig for processering af hCAP-18 i seminal plasma. Processeringen af hCAP-18 postcoitalt in vivo blev valideret ved analyse af postcoital vaginalvæske, hvor hCAP-18 fandtes i sin processerede antimikrobielt aktive form.

hCAP-18 bliver under normale forhold ikke udtrykt i keratinocytter i rask hud, men keratinocytter udtrykker hCAP-18 i huden in vivo ved den hyperproliferative hudsygdom psoriasis og ved sårheling. Efter stimulation af primære keratinocytter med *insulin-like growth factor I* fandt vi, at produktion af hCAP-18 bliver induceret i keratinocytter. Disse studier har påvist baggrunden for ekspresionen af hCAP-18 i keratinocytter samt andre epitelceller og defineret en immunologisk rolle for vækstfaktorer under sårheling.

Forf.s adresse: Karl XI-gatan 6, S-222 20 Lund, Sverige.

E-mail: Ole_E.Sorensen@medkem.lu.se

Forsvaret finder sted den 21. januar 2005, kl. 13.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Opponent: Niels Odum og Uffe Holmskov.

Læge Christian Jubl Terkelsen:

Telemedicine in the prehospital evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Hjertemedicinsk Afdeling B, Skejby Sygehus, og er udført i et samarbejde med Silkeborg og Randers Centralsygehus. Formålet med afhandlingen var at evaluere anvendeligheden af telemedicin til præhospital diagnostik og visitation af patienter med større blodprop i hjertet (ST-elevation myocardial infarction = STEMI). Afhandlingen består af fem artikler.

Ud fra en litteraturgennemgang vurderes det, at man hidtil har underestimeret den gevinst, man opnår, hvis patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

med STEMI hurtigere får iværksat relevant behandling. Ud fra en kohorteundersøgelse vurderes det, at cirka 40% af patienter med blodprop i hjertet har STEMI, og at hovedparten er kandidater til præhospital diagnostik. Et prospektivt studie evaluerede, om det var teknisk muligt at foretage telemedicinsk præhospital diagnostik. Hovedfundene var, at 98% af de EKG'er, der sendes fra ambulancer, er anvendelige til diagnostik, at den præhospital diagnostik gennemføres med teknisk succes i 86% af tilfældene. Et prospektivt studie evaluerede gevinsten af præhospital diagnostik i forbindelse med akut ballonudvidelse. Alle patienter, der var bosiddende i optageområdet til to lokale sygehuse og som blev overflyttet til akut ballonudvidelse på et invasivt hjertecenter, blev identificeret gennem en 15-måneders periode. Patienter, der blev diagnosticeret præhospitalt og visiteret direkte til hjertecenteret, blev behandlet med akut ballonudvidelse 81 minutter hurtigere end patienter, der ikke blev diagnosticeret præhospitalt.

Det forventes, at præhospital diagnostik finder større udbredelse i fremtiden, og at den største gevinst opnås, hvis den præhospital diagnostik kombineres med visitation af patienter med STEMI direkte til hjertecenter med henblik på akut ballonudvidelse.

Forf.s adresse: Hjertemedicinsk Afdeling B, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.
E-mail: Christian_Juhl_Terkelsen@hotmail.com
Forsvaret finder sted den 14. januar 2005 kl. 14.00 i auditorium B, Skejby Sygehus.
Bedømmere: Peter Michael Clemmensen, Kristian Thygesen og Michael Dellborg, Sverige.
Vejledere: Henning Rud Andersen, Jens Flensted Lassen, Bjarne Linde Nørgaard og Torsten Toftegaard Nielsen.

Læge Niels Fisker:

Hepatitis B – current routes of transmission

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk Institut, Syddansk Universitet, består af fire originalarbejder og en sammenfatning. Arbejderne er udført ved Klinisk Immunologisk Afdeling (KIA), Odense Universitetshospital i 1998-2002.

Formålet var at belyse smitteveje for hepatitis B-virus (HBV)-infektion ved kombination af prævalens- og molekylærepidemiologiske undersøgelser.

HBV-prævalensen blandt hospitalsansatte (n=1.439; 67% sundhedspersonale (HCWs)) var 1,6% (95% CI: 1,0%; 2,4%) uden korrelation til HCW eller blodeksposition, og blandt daginstitutionsbørn (n=588; 55% ikkeskandinaver) 0,2% (0,0%; 1,0%).

I 2000-2001 fandtes 309 HBV-smittede (29% akut infektion). HBV-DNA-sekventering var mulig hos 125. HBV fra narkomaner (IDUs) var identisk eller tæt relateret. HBV fra non-IDUs med kronisk infektion afspejlede etnisk oprindelse. Af akutte tilfælde erhvervet i Danmark var 78% IDUs og 11% smittet af IDUs. Der var ingen nye tilfælde af smitte fra immigrant til etnisk dansker.

Et kræftsøgt barn fik i 2002 påvist HBV-infektion. Sekventering sandsynliggjorde relation til et tidligere behandlet HBV-smittet barn. Udbrudsanalyser påviste yderligere seks smittede børn og pegede på transmission via CVK.

Øget forekomst af kronisk HBV-infektion i Danmark pga. immigration understøttes, men selv i mulige risikogrupper (hospitalsansatte og børn fra en immigrantdomineret bydel) er HBV-transmissionen meget lav. Den danske HBV-vaccinationspolitik har ikke beskyttet IDUs, som aktuelt udgør det vigtigste smittereservoir. HBV-børnevaccination foreslås som den formentlig eneste vej til markant reduktion i antallet af nysmittede. Fortsat fokusering på højrisikogrupper og overholdelse af generelle forholdsregler mod blodoverført smitte er af største betydning.

Forf.s adresse: Pædiatrisk afdeling H, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, DK-5000 Odense C.
E-mail: niels.fisker@dadlnet.dk
Forsvaret fandt sted den 7. januar 2005.
Bedømmere: Peter Skinhøj, Kim Krogsgaard og Bente Garhn-Hansen.