

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Mette Friberg Hitz:***Bone status in patients with low-energy fracture: effect of one-year treatment with calcium and vitamin D**

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Kalklaboratoriet, Roskilde Amts Sygehus Køge og omfatter tre originalvidenskabelige arbejder.

Lavenergifraktur af hoften er en af de mest alvorlige konsekvenser af osteoporose med øget mortalitet og morbiditet. Patienterne er ofte vitamin D-deficiente, hvilket forværrer tilstanden.

Formålet var at undersøge effekten af et års behandling med 800 mg calcium samt 1.000 IE vitamin D, placebokontrollet, for 119 patienter med lavenergifraktur af hofte, overarm eller håndled. Behandlingseffekten blev vurderet ud fra ændring i Bone Mineral Density (BMD), biokemiske knoglemarkører, PTH samt 25-vitamin D (25-OHD).

Behandlingen resulterede i en stigning i serum-25-OHD, som var mest markant for hoftebrudspatienter (190%), hvor 81,5% initialt var vitamin D-insufficiente (<30 nmol/l). Lumbar BMD steg for patienter <70 år, og et reduceret tab blev demonstreret for patienterne >70 år. Evaluering af knoglemarkører viste, at resorptionen var øget hos gruppen af hoftebrudspatienter. Resorptionen korrelerede til funktionsniveau evalueret ved Timed Up & Go, og resorption blev kun reduceret for patienter <70 år. Hoftebrudspatienterne var karakteriseret ved lav BMD, høj knogle-turnover, lav vitamin D-status, immobilitet, stort tobaksforbrug, lav BMI, lavt kalkindtag samt flere kroniske sygdomme sammenlignet med alderssvarende individer uden brud.

Hovedkonklusionerne af undersøgelserne er, at patienter med lavenergifrakturer ofte har vitamin D-mangel samt andre risikofaktorer til udvikling af osteoporose. Intervention med calcium og vitamin D vil bedre knoglestatus hos disse patienter, men behandlingseffekten afhænger af funktionsniveau.

Forf.s adresse: Trollsländegatan 36, SE-218 37 Bunkeflostrand, Sverige.

E-mail: mettehitz@hotmail.com

Forsvaret finder sted den 10. juni 2005, kl. 14.00, Auditoriet, Roskilde Amts Sygehus Køge, Lykkebækvej 1, Køge.

Bedømmere: *Marianne Schroll, Peder Charles og Kim Brixen.*

Vejledere: *Peter C. Eskildsen og Jens-Erik Beck Jensen.*

*Læge Ulrikka Nygaard:***Toxicity of methotrexate and 6-mercaptopurine therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia**

Ph.d.-afhandlingen består af fire delstudier (tre publicerede) og udgår fra Børneonkologisk Laboratorium, Pædiatrisk Klinik II, H:S Rigshospitalet. Som følge af intensivbehandling helbredes 85% af børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) men med stor risiko for alvorlige bivirkninger. Afhandlingen belyser den farmakologiske baggrund for hyppige og potentielt livstruende bivirkninger af methotrexat (MTX) og 6-mercaptopurin (6MP). Interaktioner mellem MTX og 6MP kan skyldes en stor inkorporering af 6MP's cytotoxiske metabolitter, 6-thioguanin-nukleotider, i DNA pga. inhiberet de novo-purinsyntese medieret af MTX-polyglutamater samt 6MP's metylerede metabolitter.

Studie I og II: Efter højdosis-methotrexat (HDM) får mange patienter svær myelotoksicitet med risiko for livstruende infektioner, hvilket kan nødvendiggøre behandlingspausering med potentiel øget risiko for recidiv. Studierne påviser som de første, at: 1) den væsentligste risikofaktor for svær myelotoksicitet efter HDM er samtidig peroral 6MP og 2) dosisreduktion af 6MP under HDM signifikant reducerer graden af myelosuppression og dermed nødvendigheden af behandlingspauser.

Studie III og IV viser, at forhøjede værdier af alaninaminotransferase er relateret til 6MP's metylerede metabolitter og MTX-polyglutamater, hvilket kan udnyttes til monitorering af patientkomplians og forbedre individuel dosisjustering. Derudover viser studierne, at høje ALAT-værdier: 1) hurtigt normaliseres efter behandlingsophør og 2) er relateret til nedsat recidiv af sygdommen hos drenge.

På baggrund af afhandlingens resultater angives retningslinjer for håndtering af svær knoglemarvstoksicitet efter HDM og levertoksicitet under vedligeholdelsesbehandling af børn med ALL.

Forf.s adresse: H:S Rigshospitalet, Neonatalklinikken GN, DK-2100 København Ø.

E-mail: ulrikka@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 17. juni 2005, kl. 14.30, Auditorium 93 (ved Mikrobiologisk Afdeling), Opgang 93, H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Vej 18-24, København.

Bedømmere: *Kim Dalhoff, Mats Heyman, Sverige, og farmakolog Lynne Lennard, England.*

Vejleder: *Kjeld Schmiegelow.*