

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

tede med *M. tuberculosis*, fra personer, som er BCG-vaccinerede eller *M. avium*-inficerede. I de fleste studier i tuberkuloselavincidensområder finder man således, at kun 1-5% af i øvrigt raske, BCG-vaccinerede, ikkeeksponerede kontrolpersoner er positive ved IFN- γ -testen [2-5].

Smitteopsporing

I engelske og danske studier er der fundet en tydelig sammenhæng mellem risiko for at være blevet smittet med *M. tuberculosis* og et positivt resultat af IFN- γ -testen [4, 5]. På et gymnasium i Thisted blev QFT-TB-testen og Mantoux-testen anvendt i forbindelse med udredningen af et udbrud af smitsom tuberkulose. Mantoux-testen kunne i denne situation anvendes som reference, fordi der var tale om ikkevaccinerede og ikke tidligere eksponerede, danskfødte unge. Det viste sig her, at QFT-TB-testen var lige så god som Mantoux-testen til påvisning af nylig tuberkulosesmitte [4].

Diagnostik af latent tuberkulose

Ved immunsuppression på grund af human immunodefekt-virus (hiv) eller behandling med de nye tumornekrosefaktor α -hæmmere er der en kraftigt øget risiko for reaktivering af LTBI. Der er beskrevet et tilfælde af fatal tuberkulose under immunsuppressiv behandling hos en patient, som var Mantoux-negativ, men viste sig at være QFT-TB-positiv [3]. Med den nye test er der mulighed for at screene kandidater til immunsuppressiv behandling samt hiv-positive for LTBI og eventuelt tilbyde forebyggende tuberkulosebehandling.

Anvendelse i højendemiske grupper

I tuberkulosehøjendemiske områder, hvor der er en høj prævalens af LTBI, har man fundet at >30% af ellers raske individer var QFT-TB-positiv i modsætning til 1-5% i tuberkuloselavendemiske områder. Specificiteten ved undersøgelse for aktiv tuberkulose i disse højendemiske områder eller i grupper af personer med høj risiko for tuberkulosesmitte vil være lavere, fordi flere er smittede med *M. tuberculosis* og dermed QFT-TB-positiv uden at have aktiv tuberkulose.

Immunsuppression

Da testen er baseret på aktivering af T-celler, må man formode, at den hos immunsupprimerede personer i lighed med Mantoux-testen er mindre sensitiv. Dette spørgsmål er dog endnu ikke afklaret, og i enkelte studier findes, at in vitro-testen er mere sensitiv end hudtesten.

Fremtidig anvendelse af IFN- γ -testen

De nye antigenspecifikke test spås en stor rolle i miljøundersøgelser, til screening for LTBI, til diagnostik af især ekstrapulmonal og mikroskopinegativ tuberkulose samt til epidemiologiske studier. Ved mistanke om aktiv tuberkulose kan denne test være et supplement i den diagnostiske udredning, men bør aldrig erstatte mikrobiologisk undersøgelse med dyrkning

og resistensbestemmelse. Større studier, som kan dokumentere testens værdi blandt immunsupprimerede personer samt i områder med høj forekomst af aktiv og latent tuberkulose, er undervejs.

Litteratur

1. Andersen P, Munk ME, Pollock JM et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-10.
2. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection with an Interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
3. Ravn P, Munk M, Andersen AB et al. A prospective evaluation of a whole blood test using *M. tuberculosis* specific antigens, ESAT-6 and CFP-10, for the diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diag Lab Immun* 2005;12:491-6.
4. Brock I, Weldingh K, Lillebæk T et al. Comparison of a new specific blood test and the skin test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
5. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Peter Hovind:

Initiering, progression og remission af diabetisk nefropati

Disputatsen er baseret på otte originalarbejder, der alle er udgået fra Steno Diabetes Center. Formålet med undersøgelserne var at evaluere risikofaktorer for udvikling og progression af diabetisk nefropati. Den kumulative incidens af diabetisk nefropati og proliferativ retinopati gennem de seneste årtier blev undersøgt, og et signifikant fald fra 40% til 15% efter 20 års diabetesvarighed blev påvist. Mikroalbuminuri er en anerkendt risikofaktor for udvikling af diabetisk nyresygdom, dog er der rapporteret forekomst af spontan regression af mikroalbuminuri. I en incidenskohorte af patienter med type 1-diabetes, forekom spontan permanent regression til normoalbuminuri dog sjældent, og mikroalbuminuri er fortsat den bedst dokumenterede prädiktor for udvikling af diabetisk nefropati. I den undersøgte incidenskohorte viste det sig, at allerede kort tid efter debut af diabetes var: øget urin-albuminudskillelse inden for normalområdet, køn (at være mand), forhøjet blodtryk, høj HbA_{1C} og lav højde prädiktorer for senere udvikling af persisterende mikroalbuminuri. Fremtidige studier vil vise, om tidlig behandling af blodtryk, såvel som urin-albuminudskillelse, kan øge effektiviteten af primær forebyggelse af diabetisk nyresygdom.

Identifikation af risikofaktorer for progression af nyresygdom er af afgørende betydning for udvikling af nye, effektive behandlingsprincipper, der kan udskyde og på sigt endda forebygge udvikling af kronisk nyreinsufficiens. Ved at undersøge 301 type 1-diabetes-patienter med nefropati, fandtes forhøjet blodtryk, albuminuri, og kolesterol samt dårlig glykæmisk kontrol som værende selvstændige risikofaktorer for tab

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

i nyrefunktionen. Betydningen af homocystein, *vascular endothelial growth factor* og plasminogen-aktivator-inhibitor-1 blev undersøgt, men ingen af disse var uafhængigt associeret med fald i nyrefunktion. Da patienter med det højeste niveau af albuminuri – nefrotisk *range*-albuminuri – har den dårligste prognose, kan graden af albuminuri bruges som en indikator for, hvor alvorlig sygdommen er. Vores undersøgelser viser, at remission af nefrotisk *range*-albuminuri er mulig, samt at dette yderligere er associeret med en nedsat progressionshastighed af diabetisk nefropati og en væsentligt forbedret overlevelse.

De vigtigste risikofaktorer for udvikling, progression og remission af mikrovaskulær sygdom er kongruente og er yderligere tæt associerede hos patienter med type 1-diabetes. Den forbedrede renale prognose hos patienter med diabetisk nefropati betyder, at tidlig diagnosticering og behandling af kardiovaskulær sygdom er kommet i fokus. For grundlæggende at forbedre prognosen og livskvaliteten yderligere hos patienter med type 1-diabetes, bør indsatsen rettes mod forebyggelse og behandling af såvel mikro- som makrovaskulære komplikationer.

Forf.s adresse: Kastaniehaven 40, DK-3500 Værløse.

E-mail: phovind@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 1. september 2005, kl. 14.00, Auditoriet, Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, Gentofte.

Opponenten: Klaus Ølgaard og Svend Strandgaard.

Læge Troels Lillebæk:

The molecular epidemiology of tuberculosis: Recent trends in a low burden country



Disputatsen udgår fra Mykobakteriologisk Laboratorium på Statens Serum Institut. Den sammenfatter syv originalarbejder i en analyse af de vigtigste faktorer for udviklingen af tuberkulose (TB) i Danmark (DK) og andre sammenlignelige lavincidenslande de seneste 1-2 årtier.

Efter det succesfulde skift fra høj til lav incidens af TB, står DK over for en række udfordringer. Disse er en følge af den stagnerende TB-incidens i den nationalfødte del af befolkningen, den tiltagende betydning af latent *Mycobacterium tuberculosis* (MT)-infektion og TB fra andre dele af verden, og den tiltagende forekomst af TB i specielle befolkningsgrupper.

Indledningsvis redegøres for betydningen af latent MT-infektion. Det er for første gang nogensinde lykkedes at dokumentere endogen reaktivering af latent MT-infektion flere årtier efter den primære infektion ved hjælp af en molekylærbiologisk metode. Beviset baserer sig på DNA-subtypning af frysetørrede bakterieisolater fra 1960'erne, hvis DNA-profiler er sammenlignet med bakterieisolater fra 1990'erne. Denne sammenligning af historiske og nutidige bakterieisolater har

betydning for tolkningen af DNA-subtypnings-resultater i hele verden.

Dernæst redegøres for betydningen af TB fra andre dele af verden. Antallet af anmeldte TB-tilfælde i DK er næsten fordoblet som følge af indvandring fra højincidenslande, især Somalia. Det påvises, at TB-incidensen blandt somaliere kun aftager langsomt i årene efter ankomst til DK, i modsætning til hidtil antaget. Dette har, sammenholdt med tilsvarende fund i andre lavincidenslande, stor betydning for de nuværende screeningsprogrammer. Disse fokuserer ensidigt på ankomst-tidspunktet. Ydermere dokumenteres, at der er begrænset smittespredning blandt somaliere i DK, og stort set ingen smittespredning mellem somaliere og danskere.

Slutteligt redegøres for den overraskende store aktive smittespredning blandt yngre og midaldrende voksne danske mænd i smittekæden kaldet »cluster 2«. Det dokumenteres, hvorledes cluster 2 har spredt sig fra København til andre områder i landet, hvorimod den såkaldte »Beijing-smittekæde«, som påkalder sig stor opmærksomhed i resten af verden, synes uden betydning i DK, selv om den har været til stede i landet i mange år.

Man har tidligere forudsagt at TB kan udryddes i DK, men såfremt TB skal udryddes, skal det nationale TB-program tilpasses til den aktuelle situation. Der skal fokuseres mere på tidlig diagnostik og behandling af aktiv sygdom, smitteopsporing og kontaktundersøgelser, identifikation af risikogrupper i befolkningen og intervention i disse samt latent MT-infektion. Ved en øget indsats kan man reducere den aktive smittespredning og forhindre unødigt menneskelig lidelse. Den nuværende indsats er ikke tilstrækkelig.

Forf.s adresse: Næstvedgade 28 st.tv., DK-2100 København Ø.

E-mail: till@ssi.dk

Forsvaret finder sted den 16. september kl. 14.00, Festsalen, Statens Serum Institut.

Opponenten: Ib Bygbjerg og Gunilla Kalenius, Sverige.

Vejledere: Asger Dirksen og Åse Benggaard Andersen.

Overlæge Janne Ovesen:

The effects of zinc ions on bone growth, modeling and remodeling

Ph.d.-afhandlingen er baseret på tre eksperimentelle studier udført ved Anatomisk Institut, Aarhus Universitet, og Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

Formålet med denne afhandling var at belyse betydningen af kostens zinkindhold for knoglevæksten, knoglekvaliteten og knoglehelingen efter knoglebrud hos unge individer.

Unge Wistar-hanrotter blev brugt til undersøgelserne. Dyrene blev anbragt parvis i metalfri bure med kontrolleret temperatur (21±2°C), 12:12-timers dag/natcyklus og fri adgang til destilleret vand og et semisyntetisk fremstillet foder med for-