

ORDINÆR EKSAMEN

6. semester

Sommer 2003

[TEMA AB. Infektionssygdomme og mikrobiologi](#)

[TEMA AB. Lungesygdomme](#)

[TEMA C. Endokrinologi](#)

[TEMA D. Bevægeapparatet](#)

TEMA AB. Infektionssygdomme og mikrobiologi

Infektionssygdomme

15-årig skolepige, tidligere altid rask. Gennem én uge haft lette forkølelsessymptomer med pludselig tilkomst af feber og tiltagende hovedpine og ledsmerter. 12 timer senere tilkommer kvalme, opkastning og fremkomst af talrige små røde prikker overalt på kroppen, hvorfor hun indlægges akut. Ingen forudgående udlandsrejser, ingen kendte tilsvarende sygdom i omgivelserne.

Hvilken diagnose bør man primært tænke på?

(Svar: Meningokoksepsis)

2. Angiv 5 kliniske observationer og undersøgelser, som er vigtige ved modtagelse af patienten?

(Svar: Respirations- og kredsløbsforhold, BT, puls, ilt saturation, CNS-forhold (nakke-rygstivhed, bevidsthedstilstand, neurologiske udfaldssymptomer).)

3. Angiv 5 parakliniske undersøgelser, som er relevante?

(Svar: Hgb, thrombocytter, L+D, PP, blodtryk, lumbalpunktur, podning fra hals, røntgen af thorax)

4. Hvilken specifik terapi skal iværksættes og hvornår?

(Svar: : Penicillin, eventuelt Cefalosporin straks)

5. Angiv 3 komplikationer, som ses til den formodede diagnose?

(Svar: Septisk shock, eventuelt nyresvigt, DIC, ARDS. Meningit, CNS sequelae.)

6. Angiv en forholdsregel, der skal iagttages overfor nære pårørende?

(Svar: Nære pårørende: profylakse med Ciproxin eventuel vaccination. Andre kontakter: information om lægekontakt ved symptomer.)

Angiv 5 vigtige komponenter i overvågningen af patienten det følgende døgn.

(Svar: T_p., bevidsthedsforhold, respiration, blodtryk, diureser hver time.

8. Angiv 1 mulig disponerende faktor for patientens sygdom.

(Svar: Defekter i det innate immunsystem, specielt komplementmangel)

HERTIL FØJES SPØRGSMÅL FRA DE PARAKLINISKE FAG OG FRA PANUMFAGENE

Radiologi

Hvilke radiologiske undersøgelser kan understøtte diagnosen, eller udelukke differentialdiagnoser ?

(Svar: CT-skanning af cerebrum eller MR-skanning af cerebrum. Af strålehygiejniske grunde bør MR-skanning foretrække hos en 15-årig pige.)

Hvornår er der indikation for radiologisk undersøgelse ?

(Svar: Undersøgelserne bør udføres når man har mistanke om komplikationer til primærsygdomme, eller det er uklart om der kunne være anden grund til symptomerne, f.eks. ødem i parenkymet, følger efter tromboser, blødning, absces, hygromer, hydrocephalus.)

Patologisk anatomi

1. Beskriv det mikroskopiske billede af akut inflammation.

(Svar: hyperæmi (øget blodfyld) eksudation og udvandring af betændelsesceller, især neutrofile granulocytter.)

Mikrobiologi:

Bakteriologi

1. Angiv navn, morfologi, lejring og Gram-farvbarhed af den bakterieart, som sandsynligvis er årsag til pigens infektion.

(Svar: Neisseria meningitidis, Gram-negative diplokokker lejret side-to-side)

Beskriv bakteriens cellevæg med benævnelse af dens 5 vigtigste komponenter.

(Svar: 1: Cytoplasmamembran, 2: peptidoglykan, (3: periplasmatiske rum), 4: ydre membran med 5: LPS (eller LOS), 6: kapsel af polysakkarid)

Angiv hvilken rolle 2 af de 5 cellevægskomponenter spiller for sygdomsbilledet.

(Svar: LPS (LOS) er årsag til det voldsomme systemiske inflammationsrespons inklusive begyndende dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) i form af petecchier. Kapslen virker anti-fagocytotisk og gør bakterien invasiv)

Angiv hvilken rolle en af de 5 cellevægskomponenter spiller for typning (gruppebestemmelse) af bakterierne.

Svar: kapslen af polysakkarid danner grundlag for serologisk gruppeinddeling.)

5. Angiv hvilken rolle en af de 5 cellevægskomponenter spiller for immunitet mod infektionen og hvilke profylaktiske konsekvenser det har.

(Svar: Antistoffer mod polysakkaridkapslen giver gruppespecifik immunitet - dog er det ikke muligt at lave antistoffer mod gruppe B's kapsel, som er et dårligt immunogen. Kapselantigener fra gruppe A og C (og W-135) kan anvendes til vaccination af særligt udsatte personer)

Vi antager nu, at pigens sygehistorie er lidt anderledes, idet den debuterede med mellemørebetændelse og ved indlæggelsen var hun nakke-rygstiv og der var ingen røde pletter på huden.

6. Angiv navn og omtrentlige størrelse, morfologi, lejrning og Gram-farvbarhed af den bakterieart, som sandsynligvis er årsag til pigens infektion.

(Svar: Streptococcus pneumoniae, ca. 1 μ m, Gram-positive, diplokokker lejret end-to-end)

Beskriv bakteriens cellevæg med benævnelse af dens 3 vigtigste komponenter.

(Svar: Cytoplasmamembran, peptidoglykan, kapsel af polysakkarid)

Angiv hvilken rolle en af de 3 cellevægskomponenter spiller for sygdomsbilledet.

(Svar: kapslen modvirker fagocytose og gør bakterien invasiv, bidrager også til inflammationen)

9. Angiv hvilken rolle en af de 3 cellevægskomponenter spiller for typning (gruppebestemmelse) af bakterierne.

(Svar: kapslen af polysakkarid danner grundlag for serologisk typeinddeling)

10. Angiv hvilken rolle en af de 3 cellevægskomponenter spiller for immunitet mod infektionen og hvilke profylaktiske konsekvenser det har.

(Svar: Antistoffer mod polysakkaridkapslen giver typespecifik immunitet. Kapselantigener fra de hyppigste kapseltyper anvendes til vaccination af særligt udsatte personer)

Virologi

1. Anfør det prøvemateriale, det er mest hensigtsmæssigt at undersøge, samt angiv nogle simple laboratorieundersøgelser udført på dette prøvemateriale, der kan give en formodning om, hvorvidt det drejer sig om en virusinfektion eller ej.

(Svar: spinalvæske. Undersøges for leukocytal, polymorfkernede/mononukleære celler, protein og sukker)

2. Anfør den gruppe af virus, der med størst sandsynlighed kunne forårsage patientens sygdom?

(Svar: enterovirus.)

3. Hvilke 3 prøvematerialer fra patienten bør indsendes til det virusdiagnostiske laboratorium?.

(Svar: spinalvæske, svælgpodning og fæces.)

4. Hvilke 3 metoder kan laboratoriet benytte til påvisning af virus i det indsendte materiale?

(Svar: PCR - hvis der svares isolation, elektronmikroskopi eller ELISA, er det ikke totalt forkert set fra en teoretisk synsvinkel.)

Svampe

Vi antager nu at patientens sygehistorie er anderledes, idet det drejer sig om en AIDS patient, som på sygdomstidspunktet er svært immundefekt med lavt CD4 tal. Patienten indlægges nakke-rygstiv med påvirket almentilstand, og der findes *Cryptococcus neoformans* i spinalvæsken.

1 Hvilken gruppe svampe tilhører *Cryptococcus neoformans*, hvad er karakteristisk ved svampen og hvordan diagnosticeres infektionen?

(Svar: gærsvampe, stor polysakkaridkapsel, den påvises ved mikroskopi og dyrkning af spinalvæske (evt. antigenpåvisning))

2. Nævn en anden svampeart i samme gruppe, som er lang hyppigere forekommende, og forårsager invasive infektioner og slimhindeinfektioner og anfør 2 antibiotika, der kan anvendes ved sådanne infektioner.

(Svar: *Candida albicans*, amfotericin B, fluconazol etc.)

Parasitologi

Vi antager nu, at patientens sygehistorie er anderledes og at hun alligevel har været ude at rejse og at hun for 2 uger siden kom hjem fra Tanzania. Bortset fra udslettet som ikke længere er tilstede er anamnesen og symptomerne som tidligere beskrevet.

1) Hvilken parasitologisk undersøgelse skal foretages akut, hvad er den mest sandsynlige parasitologiske diagnose og angiv et lægemiddel, som anvendes til behandling af sådanne patienter.

(Svar: Undersøgelse af blod for malaria parasitter (malariaudstrygning) *Plasmodium falciparum*; Med antimalaria midler (klorokin, kinin, meflokin, proguanil, fansidar, malarone))

Angiv i korte træk denne parasits livscyklus og hvilket stadie der forårsager symptomerne.

(Svar: Smittes af myg, kortvarigt i blodet, derefter i uges udvikling i leveren, opformering i røde blodlegemer, hvorfra nogle parasitter danner kønnede former der er smitsomme for myg, symptomerne skyldes opformering i de røde blodlegemer)

3. Angiv hvilke forholdsregler pigen kunne anvende under næste ophold i troperne, hvis hun vil mindske sandsynligheden for at få sygdommen.

(Svar: kemoprofylakse, undgå myggestik (myggenet, myggespay, etc).)

Farmakologi

1. Angiv 2 forskellige antibiotikagrupper der indeholder en beta-laktam ring.

(Svar: Penicilliner, cephalosporiner, carbapenemer samt monobaktamer)

2. Redegør for virkningsmekanismen samt det bakteriologiske spektrum (Gram-positive og/eller Gram-negative bakterier) for de nævnte antibiotikagrupper.

(Svar: Virkningsmekanismen for disse stoffer er at hæmme cellevægssyntesen ved at binde til transpeptidaserne (penicilin bindende proteiner) og derved hæmme peptidoglykan-lagets dannelse – beta-laktam ringen ligner D-Ala D-Ala).

Penicilliner opdeles i flere grupper baseret på spektre og resistens forhold:

A) Smalspektrede penicilliner (Gram+)(Penicillin G og penicillin V (Phenoxymethylpenicillin))

B) Beta-laktamase resistente penicilliner (Gram+)(Cloxacillin, Methicillin)

C) Bredspektrede penicilliner (Gram+ & Gram-)(Ampicillin, Pivampicillin)

D) Udvidet bredspektrede penicilliner (Gram+ & Gram-) (Piperacillin)

E) Smalspekterede Gram- penicilliner (kun Gram-)(Mecillinam)

Cefalosporiner (Gram+ & Gram-)

Carbapenemer (Gram+ & Gram-)

Monobactamer (Gram-)

TEMA AB. Lungesygdomme

Ung mand indbringes på hospital efter at have været udsat for røg fra en brændende lagerbygning. Udover lidt hoste og kvalme har patienten det godt

1. Begrund hvilke yderligere kliniske oplysninger, der ville være relevante.

(Svar: Hvad var der i lagerbygningen? Hvor svær var ekspositionen?)

Objektiv undersøgelse med særlig vægt på lungestetoskopi.)

2. Angiv 2 diagnoser, som patienten bør observeres for.

(Svar: Kulilteforgiftning, tardivt lungeødem. Ved udsættelse for lidet vandopløselige lungetoksiske dampe er der i reglen få symptomer under selve eksponeringen, men udvikling af lungeødem (ARDS) ses op til 24 timer efter ekspositionen.)

3. Angiv en klinisk og 3 parakliniske undersøgelser, som er relevante.

(Svar: Patienten bør først og fremmest observeres med henblik på udviklingen af lungeødem med gentagen lungestetoskopi, pulsoximetri, røntgen af thorax og lungefunktion. Måling af kulilte i blod)

4. Angiv hvilke 2 behandlinger du vil iværksætte ved tiltagende åndenød.

(Svar: Akut langesvigt behandles med ilt og om nødvendigt overtryksventilation i respirator.)

HERTIL FØJES SPØRGSMÅL FRA DE PARAKLINISKE FAG OG FRA PANUMFAGENE

Radiologi

1. Hvilken radiologisk undersøgelse er relevant, og hvad vil du anføre på henvisningen.

(Svar: Røntgen af thorax ønskes udført for at udelukke lungeødem (vattede infiltrater), og for at kontrollere beliggenhed af tuber og katetre.)

Patologisk anatomi

Patientens respiratoriske tilstand forværres og han dør.

1. Beskriv det mikroskopiske billede af lungerne.

(Svar: hyperæmi med interstitielt ødem og herefter intraalveolære hyaline membraner. Dette kan efterfølges af kronisk inflammation og evt. fibrose.)

Miljømedicin

1. Angiv tilstandsform, vandopløselighed og angrebepunkt for de 4 vigtigste komponenter i udendørs luftforurening

(Svar: Kvælstofdioxid: gas, ikke vandopløselig, nederst i konduktive luftveje og alveoler

Ozon: gas, ikke vandopløselig, nederst i konduktive luftveje og alveoler

Svovldioxid: gas, vandopløselig, konjunktiva, øvre luftveje og øvre konduktive luftveje

Partikler: aerosol, tungt opløselig, større partikler $>4 \mu\text{m}$ i øvre luftveje; $<4 \mu\text{m}$ i nedre luftveje; $<0.5 \mu\text{m}$ også i alveoler)

Medicinsk Videnskabsteori

1. Angiv på hvilke(t) grundlag en beslutning om at behandle patienten med kortikosteroid kan bygge.

(Svar: Deduktion fra teori og evt. ukontrolleret erfaring).

2. Anfør 4 væsentlige årsager til fejlslutninger, hvis klinikere henholder sig til de erfaringer, de gør i deres daglige arbejde.

(Svar: Manglende kendskab til sygdommens spontanforløb, måleusikkerhed og regression mod gennem-snittet, tilfældighederne spil, bias og placeboeffekten)

3. Diskuter kort, de 2 væsentligste etiske problemer forbundet med at iværksætte en randomiseret klinisk undersøgelse, som skal belyse effekten af kortikosteroid ved den akutte lungesvigt.

(Svar: Hvis der er en begrundet formodning om, at kortikosteroid har gavnlig effekt på overlevelseschancen, og der ikke er noget behandlingsalternativ, vil det være problematisk at give uvirksom placebo til kontrolgruppen. Yderligere vil der være problemer med at opnå informeret samtykke. Selvom patienterne er vågne kan det være usikkert, om de er istand til at give et sådant samtykke).

Farmakologi

1. Redegør for virkningsmekanismen af kortikosteroid ved denne sygdom.

(Svar: Glukokortikoider virker antiinflammatorisk. De virker ved binding til cytoplasmatiske receptorer. [Steroid-receptor-komplekset migrerer til nucleus og "reagerer" med DNA -> transkription (mRNA) -> proteinsyntese.]. Den antiinflammatoriske effekt skyldes (bl.a.) dannelse og mobilisering af lipocortin, som hæmmer den PLA2-katalyserede arakidonsyrefraspaltning og hermed dannelsen af eicosanoider (både cyklooxygenase- og lipoxygenaseprodukter, fx prostaglandiner og leukotriener). Da et betydeligt antal af disse er inflammatoriske mediatorer, forstås glukokortikoidernes effektivitet. Et væsentligt bidrag til den antiinflammatoriske effekt er hæmning af induktion/opregulering af COX-II -> yderligere hæmmed prostaglandinsyntese. Blodbilledet ændres af glukokortikoider med nedsat antal cirkulerende lymfocytter, monocytter, eosinofile og basofile granulocytter men øget antal neutrofile. Funktion/reaktivitet af leukocytter, incl. makrofager, er hæmmed bl.a. p.g.a. hæmmed frigørelse af div. cytokiner samt hæmmed interaktion med adhæsionsmolekyler, fx på endotelet.)

2. Beskriv 4 vigtige bivirkninger.

(Svar: Bivirkningerne er sjældent et problem ved kortvarig systemisk behandling (dage) og ved lokal behandling. Langvarig behandling (uger til måneder) giver anledning til mange, ofte alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne er en forstærkning af de fysiologiske effekter (metaboliske og suppression af den endogene hormonregulation) og forlængelse af farmakologisk effekter (fx nedsat immunforsvar). Ex: Cushings syndrom med "moon-face" og striæ. Nedsat modstandsevne ved infektioner. Væksthæmning hos børn. Osteoporose. Hæmmed sårheling. Øget intraokulært tryk. Øget risiko for ulcus ventriculi og duodeni. Fremkaldelse eller forværring af diabetes mellitus. Muskelsvind. Psykiske forstyrrelser. Glukokortikoiderne hæmmer ACTH-sekretionen og binyrebarkfunktionen, hvilket kan føre til binyrebarkinsufficiens.)

TEMA C. Endokrinologi

31-årig kvinde indlægges akut på grund af tiltagende afmagring gennem de sidste 5-6 måneder. Har følt sig både fysisk og psykisk træt, men ikke været deprimeret. Har amenorrhoea. Har været sygemeldt ca. 1/2 år. Har madlede, og selv ved mindste fødeindtagelse bliver patienten forkvalmet og kaster op. Ved indlæggelsen er blodtrykket 110/80, og patienten er hyperpigmenteret. Kort tid efter indlæggelsen falder det systoliske blodtryk til 70.

1. Hvilken diagnose bør man primært tænke på?

(Svar: Primær binyrebarkinsufficiens (Mb. Addison))

2. Hvilken undersøgelse anvendes for at verificere diagnosen

(Svar: Ved synachten test)

Hvilken behandling blev iværksat?

(Svar: I.v. injektion af cortisol og infusion af saltvand)

4. Er det nødvendigt at starte behandling øjeblikkelig?

(Svar: Ja)

5. Hvad er konsekvensen af manglende behandling?

(Svar: Død)

6. Hvad er den underliggende årsag til sygdommen

(Svar: som regel autoimmun proces)

7. Nævn 2 andre endokrinologiske sygdomme, som kan give vægttab.

(Svar: Diabetes mellitus, Thyreotoksicose)

HERTIL FØJES SPØRGSMÅL FRA DE PARAKLINISKE FAG OG FRA PANUMFAGENE

Klinisk biokemi

1. Nævn mindst 1 klinisk biokemisk analyse, der skal udføres, for at udelukke eller bekræfte diagnosen for hver af de 3 endokrinologiske sygdomme, som kan give vægttab.

(Svar: Blodsukker, THS, Synactentest)

(Diabetes: fastende P-glukose evt. fulgt af glucosebelastning ved grænseværdier af P-glukose)

(Thyreotoxicose: P-thyreostimulerende hormon (TSH) og ved abnorm TSH værdi måles P-thyroxin (T4), P-triiodthyronin (T3) og P-T3-test (eller lignende for at vurdere frit T3 og frit T4)

(Mb. Addison, her laves Synacten test dvs. måling af P-kortisol efter stimulation med syntetisk adrenokortikotrop hormon (ACTH)(=Synacten), evt. efterfulgt af P-ACTH for at skelne mellem primær og sekundær binyrebarkinsufficiens)

Patologisk anatomi

1. Den mistænkte tilstand skyldtes tidligere oftest tuberkulose. Beskriv den tuberkuløse inflammation.

(Svar: centrale nekroser (caseøse nekroser) omgivet af epiteloide celler(modificerede makrofager) og lymfocytter(især T-celler). Bakterierne kan påvises histologisk, idet de er syrefaste.)

Medicinsk Videnskabsteori

1. Angiv, hvilken type sygdoms enhed, den sygdom, patienten fejler, kan henføres til.

(Svar: der er tale om en fysiologisk defineret sygdom, men i praksis optræder den som et klinisk syndrom.)

Miljømedicin

1. Angiv 3 helbredseffekter af dioxiner.

(Svar: Kloracne (ved massiv eksponering), påvirkning af immunsystemet, sandsynligvis kræft (2,3,7,8-TCDDioxin er IARC gruppe 1), fosterskader og nedsat dreng/pige ratio blandt børn af eksponerede.)

2. Angiv 2 kilder til og 2 eksponeringsveje for dioxiner.

(Svar: Afbrænding, klorproduktion, papirproduktion; dioxiner bioakkumuleres og findes i fede fisk og fede animalske produkter, udskilles i modermælk)

3. Angiv 2 risikogrupper for dioxiner.

(Svar: gravide og spædbørn, der ammes)

TEMA D. Bevægeapparatet

51 årig kvinde med reumatoid arthritis igennem 4 år.

1. Nævn 4 karakteristiske kliniske ledmanifestationer ved reumatoid arthritis.

(Svar: Ledhævelse, ledømhed, symmetrisk ledaffektion, hændernes led (PIP + MCP). På sigt fejlstillinger)

2. Hvilke 4 blodprøveundersøgelser anvendes til at diagnosticere og følge sygdommen.

(Svar: Hgb, SR, CRP, IgMRF)

Hvilke 3 makroskopiske og 2 mikroskopiske patologisk anatomiske fund vil være typiske i DE afficerede led og hvad fortæller det om genesen til sygdommen.

(Svar: Makro: Villi dannelse, pannus, brus defekter. Mikro: Synovialcelle proliferation, underliggende infiltrat af kroniske betændelsesceller. Immunologisk sygdom.)

4. Efter nogle måneders intensiveret behandling for sin gigtsygdom udvikler patienten høj feber samt hævelse og rødme af højre knæ. En uge forud for disse symptomer har patienten fået intraartikulær injektion af steroid i knæet hos egen læge. Hvad kan forklare patientens aktuelle symptomer, hvilke 2 prøver skal tages og hvilket fund kan forventes?

(Svar: Purulent arthrit. Ledpunktur og bloddyrkning. Ledvæske med lavt blodsukker, polymorfkernede granulocytter. Gramfarvning med evt. positiv mikroskopi - grampositive kokker i hobe. Dyrkning med vækst i ledvæske. Bloddyrkning)

HERTIL FØJES SPØRGSMÅL FRA DE PARAKLINISKE FAG OG FRA PANUMFAGENE

Klinisk biokemi

1. Nævn 3 sygdomme, som kan medføre forhøjet plasma-C-reaktivt protein (CRP)?

(Svar: Bakteriel infektion, reumatoid arthritis, visse maligne sygdomme, evt. anden kronisk sygdom)

Radiologi

1. Hvilke 4 konventionelle røntgenfund vil være karakteristisk ved reumatoid artrit.

(Svar: Juxtaartikulær halisterese, erosioner, subluksationer, ledafsmalning, knoglecyster.)

Klinisk fysiologi/nuklearmedicin

1. På grund af forværring i sygdommen sættes patienten i behandling med methotrexate og prednisolon. I den forbindelse foretages udredning for udvikling af osteoporose.

Hvilken undersøgelse bør foretages og hvordan skal undersøgelsen tolkes.

(Svar: Dexaskanning. Ved fotonabsorption på to forskellige energier kan den regionale knoglemasse kvantiteres. Undersøgelsen tolkes i forhold til 1) Kønsbestemt normalområde og 2) alders- og kønsbestemt normalområde (Z- og t-score). Knoglemineralindholdet i proximale femur og lændecolumna er vigtigt i forbindelse med vurdering af osteoporose. Undersøgelsen anvendes både diagnostisk og ved behandlingskontrol).

Farmakologi

1. Pt. er indledningsvis kun behandlet med NSAID. Redegør for 2 af NSAIDs (Non-Steroid-Antiinflammatoriske-Drugs) mulige virkningsmekanismer og 2 vigtigste bivirkninger.

(Svar: Behandling med NSAID anses alene for at være symptomatisk. De virker antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og tromboseforebyggende, hvilket alt sammen tilskrives hæmmet syntese af prostaglandiner (PG) ved hæmning af enzymet cyklooxygenase (COX). Der findes perifert to typer (COX-1 og COX-2), hvoraf COX-2 opreguleres under patologiske forhold som fx inflammation og menes at have et betydeligt ansvar for PGsyntesen her. Ældre NSAID, fx acetylsalicylsyre (ASA) og ibuprofen, hæmmer begge typer COX, mens de nye, fx rofecoxib, er mere eller mindre selektive COX-2 hæmmere. Selektiviteten for COX-2 bevirker ikke større antiinflammatorisk effektivitet, men reducerer visse aspekter af bivirkningsproblematik.

Vigtigste bivirkninger:

De **ældre NSAID** kan fremkalde smerter i epigastriet og øget blodtab med fæces, efter langvarig behandling med risiko for udvikling af ulcussygdom. Skyldes dels lokalirriterende effekt på ventrikelvæggen [bl.a. pga. akkumulering i epitelet], dels systemisk effekt pga. hæmmet PGsyntese [bortfald af beskyttende virkning på ventrikelslimhinden ved øgning af bikarbonat- og mucinsekretion samt gennemblødning i ventrikelvæggen].

Hæmmet tromboxansyntese i blodplader medfører øget blødningstid, en langvarig effekt for ASA pga. irreversibel COX-1-hæmning.

Intolerance med symptomer som urtikaria eller astma skyldes antagelig, at COX-hæmning medfører [øget substratmængde (aracidonsyre) for enzymet lipoxygenase og hermed] øget syntese af leukotriener.

Nedsat renal gennemblødning, hvilket generelt kan forårsage væskeretention og hos pt. med nedsat nyrefunktion kan udløse akut nyresvigt ved hæmning af renal PGsyntese.

COX-2 selektive NSAID påvirker ikke ventrikel og blodplade (ren COX-1) -> ingen blødnings- og ulcusproblematik, [bivirkninger begrænses til nyrefunktion samt øgning af risiko for kardio-vaskulære begivenheder pga. COX-2 hæmning i karvæggen. Den reducerede ulcusrisiko er genstand for debat.])

Epidemiologi

Effekten af methotrexate på dødelighed blev undersøgt i et kohortestudie af 1240 patienter med reumatoid arthritis (RA). Af de 1240 døde 191 og 588 havde fået methotrexate. Der var 72 dødsfald blandt dem der havde været eksponeret for methotrexate og observeret over 3133 person-år (p-år), mens der var 119 dødsfald blandt de der ikke havde fået methotrexate (4451 person-år).

1. Beskriv kort hvad et kohorte-studie er?

(Svar: Ved et kohorte studie indsamler man data om *eksponering* hos en gruppe af personer der er i risiko for et *outcome*. Hyppigheden af *outcome* beregnes så blandt eksponerede og ueksponerede. Associationen mellem eksponering og *outcome* udtrykkes som en relativ risiko, ie. hyppigheden blandt eksponerede delt med hyppigheden blandt ueksponerede.)

2. Beregn den relative risiko for død efter methotrexate-behandling? (Opstilling af regnestykket kræves, udregning kræves ikke)

(Svar: $RR = (72/3133) / (119/4451) = 0,8$)

3. Efter justering for bl.a. sværhedsgraden af RA var den relative risiko 0.4 (95% konfidens interval (KI): 0.2; 0.8). Hvad betyder det, og hvorfor har estimatet ændret sig?

(Svar: Den justerede RR på 0.4 betyder, at risikoen for at dø blandt methotrexate-behandlede er 40% af risikoen blandt de der ikke har fået methotrexate, når der er justeret for forskelle i sygdomsaktivitet. Konfidensintervallet viser usikkerheden på den estimerede RR. Da det ikke indeholder nul-værdien 1, kan vi konkludere at forskellen er signifikant. At den justerede RR er forskellig fra den ujusterede skyldes confounding, i.e. de der fik methotrexate havde højere sygdomsaktivitet, som i sig selv er en årsag til død.)

4. Den relative risiko var 0.3 (95% KI: 0.2; 0.7) for hjerte-kar død og 0.6 (95% KI: 0.2; 1.2) for død af anden årsag. Hvad betyder det?

(Svar: Det betyder, at den reducerede risiko for død ved methotrexate-behandling skyldes en reduceret risiko for hjerte-kar-død, mens behandlingen ikke har betydning for død af anden årsag.)

Medicinsk Videnskabsteori

1. Anfør 2 væsentlige forskningsmetodologiske fordele, som man kan opnå, hvis det er muligt at anvende en randomiseret klinisk undersøgelse fremfor et kohortestudie og begrund dette kort .

(Svar: Bias, confounding og fravær af randomisering, idet randomisering er det bedste middel til at sikre, at de to grupper ikke adskiller sig indbyrdes på systematisk måde.)

2. Anfør 4 former for informationer, en læge bør give en patient i forbindelse med, at det overvejes at starte en behandling med methotrexate og prednisolon og anfør begrundelsen herfor .

(Svar: lægen bør informere om mulige konsekvenser af behandlingen og om bivirkninger, samt om alternativer og om konsekvensen af ikke at give behandlingen, således at patienten får mulighed for at give samtykke til behandlingen på et informeret grundlag. Begrundelsen er at patientens ret til selvbestemmelse bør respekteres).