

FXIIa ble identifisert som en prediktor for nytt akutt koronarsyndrom. Residiv av akutt koronarsyndrom i løpet av en 18 måneders median observasjonsperiode ($n = 62$) forekom hos 32,0 % versus 16,9 % av pasientene med FXIIa henholdsvis over og under 75 %-percentilen. Tiden frem til hendelsen var kortere hos pasienter med et høyere nivå av FXIIa.

Fremtidige studier med en inert kontrollsubstans bør sette søkelyset på en optimal dosering av n-3-PUFA.

Avhandlingens tittel

Risk evaluation in atherothrombotic populations receiving a high dose of n-3 fatty acids, with special reference to homocysteine, tissue factor, activated factor XII and peroxidation

Utgår fra

Institutt for Indremedisin

Disputas 1.4. 2004

Universitetet i Bergen

Heidi Grundt

heidi@madlalia.no

Medisinsk klinikk

Helse Stavanger HF – Sykehuset

4068 Stavanger



Koordinering av nervevekst og organdanning

I løpet av fosterlivet er danningen av organer avhengig av et nøye samspill mellom ulike celler og vevstyper i fosteret. Tenner under utvikling har vist seg å være gode modeller for å beskrive de ulike signalveiene som cellene benytter for å kommunisere seg imellom under denne utviklingen, og flere av genene som er ansvarlig for dette spillet er identifisert. På samme måte er utviklingen av nervesystemet nøye regulert. Flere gener som er ansvarlig for at nervefibrene «finner veien», på rett sted og til riktig tid, har nylig blitt oppdaget, men mekanismene bak nervevekst til tennene har i stor grad vært ukjente.

Tannorganer hos mus er benyttet for å studere spillet mellom organdanning og nervevekst til organene i fosterlivet. Flere gener med kjente nevroregulatoriske funksjoner ble undersøkt, og ved hjelp av bl.a. in situ-hybridisering og studier av transgene heterozygote lac-Z knockinmus ble det kartlagt hvor og når disse ev. var aktive i tannorganene. Ut fra dette og studier av knockoutmus ble genet Semaphorin3A identifisert som en viktig regulator av nervevekst til tennene. I mus som mangler dette genet mottar ikke nervecellene tilstrekkelig informasjon om hvor de skal/ikke skal, og vokser dermed ukoordinert. Flere gener med kjente nevroregulatoriske funksjoner viste seg imidlertid å være aktive også på steder som ikke kunne forbindes med nervevekst. Et av disse genene, Slit1, viser seg utelukkende å være aktivt i ulike signalsentre som regulerer vekst og

form på de voksende tennene. Aktiviteten til dette genet identifiserte også et nytt mulig signalsenter i tannen etter fødselen. Dette åpner for at ulike molekylfamilier kan ha både nevroregulatoriske og morfogenetiske roller, og således koordinere innervasjon og vekst av samme organ.

Avhandlingen identifiserer også faktorer som regulerer Semaphorin3A under tannutviklingen, og indikerer at et koordinert samspill mellom ulike vevstyper, såkalte epitel-mesenchymale interaksjoner, er nødvendig både for organ- og nerveutvikling.

Avhandlingens tittel

Axon guidance molecules in tooth morphogenesis and innervation

Utgår fra

Institutt for anatomi og cellebiologi

Disputas (dr.philos.) 14.11. 2003

Universitetet i Bergen

Sigbjørn Løes

sigbjorn.loes@iac.uib.no

Odontologisk fakultetsadministrasjon

Årstadveien 17

5009 Bergen



Endoskopisk screening for kolorektalcancer

Kolorektalcancer er den hyppigste kreftformen i Norge, og forekomsten er økende. De aller fleste tilfeller utvikler seg via benigne polypper (adenomer), over en lang tidsperiode (ca. ti år). For å finne ut om bruk av endoskopi med fjerning av adenomer kan føre til reduksjon i forekomsten, ble det initiert en stor norsk studie, den såkalte NORCCAP-undersøkelsen (NORwegian Colorectal Cancer Prevention).

NORCCAP er en randomisert undersøkelse, hvor 21 000 kvinner og menn fra Telemark og Oslo i alderen 50–64 år (tilfeldig trukket fra folkeregisteret) ble invitert til screening for kolorektalcancer ved hjelp av sigmoidoskopi. Deltakere som fikk påvist adenomer ved denne undersøkelsen, ble tilbudt full koloskopi med fjerning av polypper innen 4–6 uker. Avhandlingen omhandler gjennomføringen av NORCCAP-screening-perioden, samt spesielle problemstillinger innen forebygging av kolorektalcancer ved hjelp av endoskopi.

Screeningen i NORCCAP ble gjennomført over tre år (1999–2001). Fremmøtet var høyt (65 %), og over 12 000 undersøkelser ble gjennomført. Fremmøtet var noe lavere i Oslo (60 %), sammenliknet med Telemark (70 %).

Det er kjent at 30–50 % av pasientene klager over varierende grad av smerter og ubehag i abdomen i forbindelse med undersøkelsen, ofte forårsaket av luft som må blåses inn i tykktarmen for optimal oversikt under prosedyren. Det ble testet en metode for

å minske smerter og ubehag i forbindelse med endoskopisk screening ved hjelp av insufflering av karbondioksid (CO_2) istedenfor luft under endoskopien. To randomiserte studier ble gjennomført, og det ble vist at insufflering av CO_2 fører til signifikant mindre smerter, sammenliknet med den tradisjonelle metoden (insufflering av luft). Dette kan føre til økt aksept for endoskopisk screening i befolkningen, og dermed høyere fremmøte.

I en annen randomisert studie ble det vist at bruken av et nytt engangsendoskop gjør det mulig å gjennomføre desentralisert screening utenfor tettbygde strøk ved hjelp av mobile endoskopienheter. Dette har ikke vært mulig med det utstyret som brukes i dag, først og fremst pga. lite mobile vaskemaskiner. Muligheten for desentralisert screening kan være til hjelp når det gjelder eventuell fremtidig innføring av landsomfattende screening for kolorektalcancer i Norge.

Til slutt ble det foretatt en studie av kvaliteten på endoskopier utført av de forskjellige endoskopørene i NORCCAP. Det var til dels store forskjeller endoskopørene imellom i funn av patologiske forandringer. Dette indikerer at det er behov for kontinuerlig kvalitetskontroll og programmer for kvalitetsutvikling innen screening for kolorektalcancer.

Avhandlingens tittel

Colorectal cancer screening by flexible sigmoidoscopy. Aspects of quality control and quality improvement based on experience from the NORCCAP (NORwegian Colorectal Cancer Prevention) trial

Utgår fra

Kreftregisteret

og

Sykehuset Telemark, Skien

Disputas 14.1. 2004

Universitetet i Oslo

Michael Bretthauer

bretthauer@rikshospitalet.no

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo



Stafylokokkinfeksjoner

Vellykket behandling av stafylokokkinfeksjoner er avhengig av hurtig og korrekt identifikasjon samt påvisning av følsomhet for antimikrobielle midler. Utvikling av genotypiske metoder for påvisning av spesielle gener og for epidemiologisk typing har i stor grad kunnet tilfredsstille et økende krav til hurtig og korrekt påvisning av bakterienes egenskaper.

I to av arbeidene er nye metoder (agglutinasjon) for diagnostikk av Staphylococcus aureus sammenliknet med koagulase og ulike metoder for deteksjon av TNase inkludert

PCR. Undersøkelsen viste at agglutinasjonstestene hadde dårlig sensitivitet (75 %) for påvisning av *S aureus* som var meticillinresistente. Nyere agglutinasjonstester som har påkøbt antistoffer mot kapsel polysakkarid serotype 5 og 8 viste en betydelig bedre sensitivitet (98 %).

Påvisning av oksacillinresistens hos koagulasenegative er komplisert. I ett av arbeidene er agarfortynning sammenliknet med Etest og PCR-påvisning av *mecA*-genet. Agarfortynning med et brytningspunkt for oksacillin på 0,5 mg/l vil i de aller fleste tilfeller korrekt påvise oksacillinresistens hos de vanligst forekommende koagulasenegative stafylokokker, men det anbefales fenotypisk identifikasjon av koagulasenegative stafylokokker og PCR-påvisning av *mecA*-genet ved alvorlige infeksjoner hvor valg av antibiotikum er avgjørende for behandlingsresultatet.

S aureus spres lett i en barneavdeling. En forutsetning for å kunne følge spredningen av bestemte *S aureus*-stammer er at en har metoder som gjør det mulig å skille ulike stammer. I en av undersøkelsene er DNA-fingerprinting sammenliknet med fagtyping og plasmidprofilanalyse. Vi kunne vise at DNA-fingerprinting er en stabil metode som tillater differensiering mellom ulike *S aureus*-stammer. Ulempen med metoden er at bare 10 % av cellens genom blir gjenstand for analyse og at avlesning av båndmønstrene blir kompliserte.

Bruk av PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) har vist at fusidinsyresistente *S aureus* assosiert med impetigo bullosa utgjøres av et klonalt utbrudd. Samme stamme er påvist flere steder i Norge samt i Sverige og Skottland. Stammen produserer exfoliatin A og B, og har MIC-verdi for fusidinsyre på 2–4 mg/l. Funnene hadde avgjørende betydning for utarbeidingen av nye retningslinjer for behandling av bulløs impetigo hos barn.

Forekomsten av meticillinresistente *S aureus* (MRSA) i Norge er lav, men har de senere år vist en klar stigning. I alt ble 66 % av alle MRSA-isolater i Norge fra årene 1994–98 gjenstand for undersøkelse med resistensbestemmelse og PFGE. Vi påviste multiresistens i større grad i importerte MRSA-isolater, mens norske isolater i større grad var fusidinsyresistente. Den genetiske forskjellen mellom isolatene var påfallende stor; hele 58 ulike PFGE-mønstre blant

81 isolater. Enkelte epidemiske kloner ble påvist, men ingen klon var spesielt fremtredende.

Avhandlingens tittel

Microbiology of staphylococcal infections

Utgår fra

Avdeling for mikrobiologi og virologi
Institutt for medisinsk biologi
og
as Telelab
Skien

Disputas 14.2. 2004

Universitetet i Tromsø

Yngvar Tveten

yngvar.tveten@telelab.no
as Telelab
3703 Skien



Legemiddelbivirkninger i ulike pasientpopulasjoner

Det er gjennomført få epidemiologiske studier av legemiddelbivirkninger hos norske pasienter. I dette doktorgradsarbeidet er forekomst av legemiddelbivirkninger studert i ulike pasientpopulasjoner – totalt inngår 2 700 pasienter. Den viktigste populasjonen representerer et to års materiale hvor forekomst av legemiddelrelaterte dødsfall er studert i en indremedisinsk avdeling. Videre inngår det en systematisk kartlegging av bivirkninger hos barn innlagt i sykehus og en studie over uønskede hendelser hos pasienter som har fått prehospital antidotbehandling (nalokson) etter opiatoverdoser. Alle studiene er prospektive observasjonsstudier.

Insidensen av legemiddelrelaterte dødsfall ble funnet å være 9,5 per 1 000 innlagte pasienter. Legemiddelbruk ble vurdert å ha betydning for 18 % av dødsfallene, å være direkte årsak til dødsfall i 48 % av disse tilfellene og medvirkende i 52 %. Antiastmatika (26/133), kardiovaskulære (30/133) og antitrombotiske legemidler (31/133) var oftest involvert. I 50 % av tilfellene ble varierende grad av feilbehandling identifisert, særlig knyttet til feiltolkninger av akutte medisinske tilstander, som bidrog til gal diagnose og valg av feil medikament. Overdosering ble funnet i 18 % av de legemiddelrelaterte dødsfallene. Det tyder på at alvorlige interaksjoner blir oversett og på at bruken av legemiddelanalyser er mangelfull. Resulta-

tene tyder på at insidensen av legemiddelrelaterte dødsfall kan reduseres ved at man i større grad setter søkelyset på rett diagnose, rett legemiddel, rett dose og interaksjonsproblematikk.

Legemiddelbivirkninger ble funnet hos 28 % av barn innlagt i sykehus; 7 % hadde bivirkninger ved innleggelse, 18 % under innleggelsen og 9 % etter utskrivning. Bivirkninger ble hyppigst sett hos barn som fikk cytostatika (100 %), antiinfektiva (19 %) og antiastmatika (15 %). De vanligste bivirkningene var reaksjoner fra sentralnervesystemet, gastrointestinale reaksjoner og hudreaksjoner. 19 % av reaksjonene var alvorlige. Sentralnervøse reaksjoner forekom hyppigere enn forventet.

Uønskede hendelser ble observert i 45 % av overdoseepisodene. De fleste kunne relateres til reversering av opiateffekten (65 %) og hypoksi (25 %), men kunne også skyldes effekt av andre stoffer inntatt samtidig med opiat. Hendelsene var overveiende lite alvorlige og prehospital antidotadministrasjon synes å være en sikker og effektiv behandling av opiatoverdoser.

Studiene tyder på at uønskede legemiddelrelaterte hendelser forekommer hyppig og at de ofte ikke blir identifisert som sådanne. For å håndtere slike hendelser mest mulig adekvat, er det behov for metoder som kan bidra til økt grad av identifisering. En slik metode, basert på screening av rutinemessige blodprøver, ble testet. Positiv prediktiv verdi var lav (0,17), men erfaring fra andre land viser at metoden kan effektiviseres ved bruk av elektronisk pasientjournal, inklusive elektronisk forskrivning av legemidler.

Avhandlingens tittel

Investigation of adverse drug events in different patient populations

Utgår fra

Klinisk kjemisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
og
Medisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

Disputas (dr.philos.) 26.3. 2004

Universitetet i Oslo

Ingebjørg Buajordet

ingebjorg.buajordet@legemiddelverket.no
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 8
0950 Oslo