

Doktoravhandlinger



Lavdose tamoksifen og brystkreft

Brystkreft forekommer hos ca. 13 % av alle kvinner i Europa, og over halvparten dør av denne sykdommen. Den selektive østrogenreseptormodulatorene tamoksifen er et førstehåndslegemiddel i behandlingen av brystkreft. Det har så vel østrogenagonistiske som -antagonistiske egenskaper avhengig av dose og målorgan. Man antar at effekten på brystkreft primært skyldes midlets østrogenantagonistiske egenskaper. Tamoksifen er hittil det eneste legemidlet som er godkjent for bruk i forebygging av kreft, og brukes i USA for å hindre utvikling av brystkreft hos kvinner som har høy risiko for å få denne sykdommen.

Det har ikke foreligget gode studier som tar sikte på å finne frem til optimal dosering av tamoksifen. Dette er av betydning fordi de østrogenagonistiske effektene kan gi alvorlige bivirkninger, bl.a. tromboembolisk sykdom og endometrie-cancer. Disse bivirkningene kan begrense anvendelsen av tamoksifen som profylakse mot brystkreft hos friske kvinner.

Den kliniske delen av doktorgradsarbeidet ble utført ved European Institute of Oncology i Milano. Effekten av to lavdoseregimer (1 og 5 mg per dag) ble sammenliknet med en standarddose (20 mg/dag) administrert over 28 dager til pasienter med nyoppdaget brystkreft. Etter 28 dager ble pasientene operert og blod- og vevsprøver ble undersøkt. Alle doseringsregimer hadde samme grad av hemming på proliferasjonsmarkøren Ki-67. Denne effekten var uavhengig av konsentrasjonene av tamoksifen og dets høypotente metabolitter i serum og cancertev. Imidlertid var det en klar østrogenagonistisk dose-respons- og konsentrasjon-respons-effekt på andre biomarkører, bl.a. insulinliknende vekstfaktor-I (IGF-I) og kjønnsormonbindende globulin (SHBG).

Funnene indikerer at også behandling med lavdose tamoksifen har full anticancereffekt samtidig som bivirkninger som bl.a. skyldes legemidlets østrogenagonistiske egenskaper, kan reduseres ved lavere doser.

Det var mer enn ti gangers variasjon i serum- og vevskonsentrasjoner innen de tre doseringsgruppene. Et viktig funn var at serumnivåene av tamoksifen og dets metabolitter var korrelert til tilsvarende nivå i brystkreftsvulstene. Måling av serumkonsentrasjoner kan derfor være av nytte for å optimalisere behandlingen til pasienter med brystkreft.

Den andre delen av avhandlingen tok sikte på å finne frem til en dyremodell som kan egne seg for videre studier av tamoksifens effekter på brystkreft. Man fant at mus, som har vært en mye anvendt dyremodell, metaboliserer tamoksifen meget ulikt det man ser hos mennesket. Ved oral, men ikke subkutan, dosering til rotter fant man at farmakokinetikken stemte bedre overens med det man ser i humane studier. Videre økte tamoksifens ekspresjon av mRNA som koder for legemiddelmetaboliserende enzymer, inkludert enzymer som påvirker tamoksifens metabolisme (CYP3A2, CYP3A18, og fMO1). Tilsvarende funn er gjort på mennesker.

Konklusjonen er at det bør utføres studier av behandling med lavdose tamoksifen hos mennesker for å se om dette reduserer bivirkningene uten at det går utover behandlingseffekten. Serumkonsentrasjonsmålinger kan bidra ytterligere til å forbedre behandlingsresultatene. Man har funnet en rottemodell hvor tamoksifen har en liknende farmakokinetikk som den hos mennesker. Transplantert humant brystkreftvev i denne modellen synes egnet til videre studier av tamoksifens farmakologi.

Avhandlingens tittel

Pharmacology of low-dose tamoxifen regimens in breast cancer treatment

Utgår fra

Hormonlaboratoriet
Seksjon for endokrinologi
Institutt for indremedisin
og
Senter for internasjonal helse

Disputas 16.11. 2004

Universitetet i Bergen

Elton R. Kisanga

elton.kisanga@med.uib.no
Hormonlaboratoriet
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen



Røntgenundersøkelse ved perinatal død

Målsettingene var å fremskaffe populasjonsbaserte referanser for radiografiske skjelett-mål og for sekundære beinkjerner blant perinatalt døde, å evaluere effekt av intrauterin veksthemming på skjelettets utviklingsstadium, dessuten å sammenholde kalenderme-

toden og ultralydmetoden ved svangerskapsaldersbestemmelse samt å studere nytteverdien av postmortale røntgenundersøkelser hos perinatalt døde.

Et 11-årsmateriale fra Haukeland Universitetssykehus av postmortale radiografier og obduksjonsrapporter ved perinatal død samt data innmeldt til Medisinsk fødselsregister lå til grunn. Studiene inkluderte de tilfeller hvor mor var bosatt i Bergen lokalsykehusområde, slik at det endelige materialet var populasjonsbasert og nærmest uselektert (n = 542).

Referansekurver for en rekke knokkellengder ble utarbeidet. Målene var noe kortere enn i tidligere publiserte «normalmaterialer», hvilket forklares med nærmest fravær av seleksjon. Åtte klynger for ulike stadier av sekundær beinkjerner dannelse ble kalkulert. Disse klyngene beskrev temmelig veldefinerte sekvensielle intervaller av både knokkellengde og svangerskapsalder. Det var nær samvariasjon mellom svangerskapsalder/fødselsvekt og de ulike skjelettparametrene, uten tegn på undergrupper av fostre med såkalt asymmetrisk skjelettmodning. Sammenhengen mellom fødselsvekt/svangerskapsalder og knokkellengder/ossifikasjon ble ikke forrykket av sannsynlighet for intraturin veksthemming. Tvert imot var skjelettets vekststadium særdeles velorkestert. Det synes derfor tvilsomt å skille mellom «skjelettvekst» og «skjelettmodning» i studier av fosterutvikling.

Svangerskapsalder bestemt ved rutinemessig ultralydundersøkelse var i gjennomsnitt én uke lavere enn ved kalendermetoden i denne gruppen av unormale fostre. Hvis postmortal femurlengde ble lagt til grunn, ville estimert svangerskapsalder vært ytterligere én uke lavere enn ved ultralydundersøkelse. Graden av tilsynelatende veksthemming manifest ved dødstidspunktet var korrelert med nedjustert svangerskapsalder ved ultralyd i andre trimester. Uoverensstemmelse mellom ultralydmetoden og kalendermetoden var assosiert med placentopatologiske forhold og med dødsårsak. Det var ingen kontrollgruppe i denne studien, men det var indisier på tidlig, progredierende intrauterin veksthemming hos et flertall av de undersøkte. Dette støttet hypotesen om at ultralydundersøkelsen hadde underestimert svangerskapsalder i disse svangerskapene.

Postmortale røntgenundersøkelser hadde relativt liten diagnostisk nytteverdi. Radiografiske funn var unormale i 162/542 tilfeller (30%). Blant disse bidrog bare 14 med

ny informasjon om tilstanden som ledet til fosterdød, men uten vesentlig å støtte diagnostikken. Kun i fem tilfeller var røntgenfunn avgjørende for dødsårsaksdiagnosen. I gruppen med ytre misdannelser var røntgenundersøkelsen mer nyttig (12 % av tilfellene) enn blant individer uten ytre misdannelser (2 %). Disse undersøkelsene er relativt lite ressurskrevende, og det er ingen problemer knyttet til strålehygiene. Det var dessuten vanskelig å godtgjøre nytteverdien av normale undersøkelser. Således var det problematisk å anbefale klare seleksjonskriterier.

Avhandlingens tittel

Radiography following perinatal death: population-based studies

Utgår fra

Institutt for kirurgiske fag

Disputas 18.2. 2005

Universitetet i Bergen

Øystein Erlend Olsen

olseno@gosh.nhs.uk
Radiology Department
Great Ormond Street Hospital for Children
London WC1N 3JH
England



Nyretransplantasjon med levende giver

Nyretransplantasjon er i dag den beste behandling ved kronisk nyresvikt. Ved Rikshospitalet utføres nå årlig ca. 250 slike inngrep, og nær 40 % av pasientene får nyre fra levende giver. Selv om behandlingresultatene må betegnes som meget gode for de fleste pasientene, er akutt og kronisk avstøtning (reaksjon) stadig viktige årsaker til tap av transplantatet.

Vi ønsket å undersøke morfologiske og immunhistokjemiske forandringer knyttet til reaksjon i biopsier fra nyretransplantater. Organfunksjonen i nekronyrer kan påvirkes av en rekke faktorer som ikke er direkte knyttet til reaksjon. Vi studerte derfor en gruppe pasienter som alle fikk nyre fra levende giver. Pasientene ble fortløpende inkludert i studien i tidsrommet 1992–94. Alle fikk konvensjonell trippelbehandling (cyclosporin, azatioprin og prednisolon) som basal immunsuppresjon. Protokollbiopsier ble tatt fra graftet like før organuttak (baseline), og deretter en uke og ett år etter transplantasjonen. Biopsiene ble undersøkt med semikvantitativ lysmikroskopi, immunfluorescens og transmisjonselektronmikroskopi. I et delarbeid ble det benyttet databasert bildeanalyse.

I baselinebiopsier fra donornyrene (n = 57, delarbeid 1) ble det påvist kroniske forandringer i glomeruli, arterielle kar og i tubulointerstittet. Særlig karforandringer var i mange tilfeller uttalte og kunne ses også i yngre

aldersgrupper. Disse forandringer i «normal» nyre er av betydning for tolkingen av senere transplantatbiopsier, men kunne ved oppfølging ikke vises å ha prognostisk betydning for transplantatet.

Aktivering av komplementsystemet ble studert i biopsier tatt en uke etter transplantasjon (delarbeid 2). Markører for klassisk og alternativ komplementaktivering samt for «lectin pathway» og terminalt komplementkompleks ble inkludert. Nedslag av faktor C4d i endotel i peritubulære kapillarer (PTC) ble påvist hos 11 av 37 pasienter, hvorav ni (82 %) hadde klinisk akutt reaksjon. Hos pasienter med sterk komplementaktivering og reaksjon vistes diffuse nedslag av C4d og C3c i peritubulære og glomerulære kapillarer. I en tredel av biopsier med høygradig komplementaktivering ble det funnet MASP-1 fra «lectin pathway» i glomerulært endotel. Kombinasjonen C4d+/C3– i flere av biopsiene tyder på inhibisjon av komplementkaskaden og således effektiv regulering av komplement. I delarbeid 3 ble det påvist høygradig korrelasjon mellom diffus komplementaktivering og glomerulær influks av monocytter/makrofager (MO) identifisert ved hjelp av markørene L1 (calprotectin) og CD68. Økning av glomerulære monocytter/makrofager kan således være anvendelig som kriterium for tidlig antistoffmediert (humoral) reaksjon.

I delarbeid 4 og 5 ble det undersøkt biopsier tatt ett år etter transplantasjon (n = 33). Interstitiell fibrose/tubulær atrofi var den type forandring som best predikerte graftfunksjon etter tre år. I arbeid 5 ble det utført en sammenlikning mellom semikvantitativ evaluering og bildeanalytisk kvantitering av interstitiell fibrose. Bildeanalysen ble utført på snitt farget med «Sirius red» for påvisning av fibrillært kollagen. Det var signifikant korrelasjon mellom de to metodene, mens den semikvantitative metoden var best mht. prediksjon av langtids graftfunksjon (8–10 år). Dette indikerer at lysmikroskopisk fibrose også utgjøres av andre komponenter enn fibrillært kollagen med betydning for transplantatprognose.

Avhandlingens tittel

Morphologic and immunohistochemical changes in kidney allografts from living donors, correlated with long-term kidney function. A longitudinal protocol biopsy study

Utgår fra

Avdeling/Institutt for patologi
Rikshospitalet

Disputas 10.12. 2004

Universitetet i Oslo

Ståle Sund

stale.sund@helse-forde.no
Avdeling for patologi
Førde sentralsjukehus
6807 Førde



Matoverfølsomhet hos voksne

Forekomsten har økt gradvis de siste ti årene, særlig i Vesten. Unormale reaksjoner på mat forekommer hos ca. 25 % av befolkningen, men ekte matallergi bare hos 1–2 % av voksne (8 % hos barn under tre år). Dette er et betydelig helseproblem, og det er viktig å skille mellom allergi og andre årsaker. Sykdommer og feilreguleringer i mage-tarm-systemet kan gi symptomer som både pasient og lege feiltolker som forårsaket av mat. Psykiske mekanismer spiller også en viktig rolle. Diagnostiseringen er basert på sykehistorie og allergitesting med prikktest, total- og spesifikk IgE-nivå i serum, provokasjoner og andre supplerende undersøkelser. Det er usikkert hvilke metoder som er best, og man mangler egnede objektive mål. Lenge har dobbeltblind provokasjonstest vært gullstandard, nå er det tvil om dette – den er basert på subjektive symptomer, er tidkrevende og tungtvint.

I 2001 ble det etablert et forsknings samarbeid mellom flere avdelinger ved Haukeland Universitetssykehus for å vurdere disse pasientene immunologisk, gastroenterologisk, ernæringsmessig og psykologisk. Dessuten ville vi utforske objektive diagnostiske metoder, spesielt intestinal allergen provokasjonstest med endosonografi og to-dimensjonal ekstern ultralyd.

Resultatene viste at pasientene har dårlig livskvalitet og mye helseplager enda kun få hadde ekte matallergi. Med nye ultralydmetoder kunne vi vise at slimhinnen i tarmen hovnet opp og det kom økt mengde væske i tarmen hos dem med positiv test. Hos andre var funksjonelle mage- og tarmsykdommer og psykologiske forhold et hovedproblem. Hos disse kan stress og følelser være en hovedårsak, og overfølsomheten kan ligge på hjernenivå, ikke perifert i tarmslimhinnen. Slik kognitiv emosjonell sensitivisering kunne ikke ses med ultralyd.

Avhandlingens tittel

Subjektiv matoverfølsomhet: Patologiske mekanismer, symptomer og diagnose

Utgår fra

Seksjon for gastroenterologi
Institutt for indremedisin
Haukeland Universitetssykehus
og
Nasjonalt Institutt for Ernæring og Sjømat

Disputas 2.12. 2004

Universitetet i Bergen

Gülen Arslan

gulen.arslan@med.uib.no
Institutt for indremedisin
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen