

Cand.scient. Tanja Busk Bidstrup:

Identifikation af hovedenzymene ved den humane biotransformation og prædiktation af den farmakokinetiske variation af lægemiddelkandidater

Anvendelse af repaglinid (NovoNorm) til undersøgelser af in vitro-teknikker og korrelation til in vivo-teknikker

Arbejdet beskrevet i denne ph.d.-afhandling blev udført i afdelingerne Drug Metabolism og Clinical Pharmacology, Novo Nordisk A/S og i Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet.

Formålet med ph.d.-projektet var at identificere de ansvarlige cytochrom P450-enzymers rolle for in vitro-omdannelsen af repaglinid og at anvende resultaterne af in vitro-metoderne til at prædiktere den humane in vivo-metabolisme og farmakokinetiske variation af repaglinid, ved at udføre relevante kliniske studier.

Repaglinid (NovoNorm) anvendes i behandlingen af type 2-diabetes mellitus.

Ved anvendelse af in vitro-studier med humane levermikrosomer og inhibitoriske antipeptidantistoffer specifikke for individuelle P450-enzymers rolle, blev CYP2C8 og CYP3A4 identificeret som de primære enzymer ansvarlige for den humane biotransformation af repaglinid.

In vivo kliniske interaktionsstudier med rifampicin og grapefrugtjuice viste at øge hhv. metabolismen og biotilgængeligheden af repaglinid. Dette kan sandsynligvis forklares ved, at rifampicin inducerer både CYP2C8 og CYP3A4, og at grapefrugt-juice er en effektiv inhibitor af intestinal CYP3A4. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i repaglinid-farmakokinetikken hos personer, der var homozygot eller heterozygot for CYP2C8*3-allelen sammenlignet med personer, som ikke bærer CYP2C8*3-allelen. Studierne indikerede også større sandsynlighed for interaktion med repaglinid ved lave doser af repaglinid (0.25 mg).

Da CYP2C8 og CYP3A4 er enzymer, som begge udviser meget stor interindividuel variation i aktivitet, kan disse resultater muligvis bidrage til at give en bedre forklaring på den meget store interindividuelle variation observeret i repaglinid-farmakokinetikken.

Forf.s. adresse: Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, Winsløwparken 19, 3. sal, DK-5000 Odense C.

E-mail: tbidstrup@health.sdu.dk

Forsvaret finder sted den 16. september 2005, kl. 14.00 i U100, Syddansk Universitet, Campusvej 55, Odense M.

Bedømmere: *Janne Backman*, Finland, *Leif Bertilsson*, Sverige, *Ivan Bandslund*.
Vejledere: *Kim Brøsen*, *Per Damkier*, cand.pharm. *Anette Kristensen Olsen*, cand.scient. *Mikael S. Thomsen* og cand.pharm. *Kristian T. Hansen*.

Cand.scient. Allan Jensen:

Use and performance of diagnostic mammography in Denmark

Ph.d.-projektet er udført ved Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, i samarbejde med Radiologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, i perioden 2000-2004. Projektet er finansieret af Sundhedsstyrelsen.

Mammografi er den mest anvendte diagnostiske teknik der benyttes til brystkræftudredning. Hvor organisationen og kvaliteten af mammografiscreening er velundersøgt, er klinisk mammografi undersøgt i langt mindre grad. Hovedformålene med undersøgelsen var at bestemme den diagnostiske kvalitet (sensitivitet, specificitet og accuracy) af klinisk mammografi i Danmark i år 2000 og at identificere organisatoriske faktorer associeret med høj diagnostisk kvalitet.

Data blev indsamlet direkte fra alle danske mammografiklinikker og efterfølgende koblet med data fra Patologidatabanken og Cancerregistret.

I alt blev der udført 55.163 kliniske mammografier i Danmark i år 2000. Efter en 2-årig opfølgingsperiode havde klinisk mammografi en samlet sensitivitet på 75%, en specificitet på 99% og en accuracy på 98%. Der var stor variation i diagnostisk kvalitet mellem danske klinikker.

Analyserne af de organisatoriske faktoreres indflydelse på den diagnostiske kvalitet viste, at klinikker, hvor minimum én radiolog varetog mere end 1.000 kliniske mammografier pr. år, havde en signifikant højere accuracy end klinikker, hvor den mest erfarne radiolog varetog mindre end 500 kliniske mammografiundersøgelser pr. år. Accuracy af klinisk mammografi var højest i klinikker af middel størrelse, mens der ikke var forskel i accuracy mellem offentlige og private klinikker.

Resultaterne viser dermed, at diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i højere grad er bestemt af radiologens erfaringsgrundlag end af størrelsen og typen af klinik.

Forf.s. adresse: Allerødvej 17, DK-3450 Allerød.

E-mail: allan@cancer.dk

Forsvaret finder sted mandag den 19. september 2005, kl. 14.30, Henrik Dam Auditoriet, Bygning 9, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København N.

Bedømmere: *Thorkild I.A. Sørensen*, lektor *Rebecca Smith-Bindman*, USA, og professor *Per Skaane*, Norge.

Vejledere: *Elsebeth Lynge* og *Ilse Vejborg*.