




# Årsrapport 2019

Avdeling for farmakologi

Klinikk for laboratoriemedisin



**Klinikk for laboriemedisin  
Avdeling for farmakologi**

**Kontaktinformasjon**

Postadresse: Oslo universitetssykehus HF  
v/Avdeling for farmakologi  
Postboks 4950 Nydalen  
0424 Oslo

Telefon: 915 02 770 (sentralbord OUS)

Mail: [farm@oslo-universitetssykehus.no](mailto:farm@oslo-universitetssykehus.no)

Web: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboriemedisin/avdeling-for-farmakologi>

**Ansvarlig for rapporten**

Berit Muan, Avdelingsleder

**Redaktør**

Marianne Spalder-Larsen

**Foto**

Lars Petter Devik  
Laila Irene Bruun  
Private foto

**Grafisk utforming**

Sandra Dale  
Marianne Spalder-Larsen

**Trykk**

Byråservice AS

## Innhold

Forord.....	4
Avdeling for farmakologi .....	5
Avdelingens kjerneoppgaver .....	5
Organisasjonskart.....	5
Nøkkeltall 2019.....	6
Resultat og regnskap .....	6
Aktivitet .....	6
Årsverk.....	6
Seksjoner ved Avdeling for farmakologi.....	8
Seksjon for klinisk farmakologi Rikshospitalet .....	8
Seksjon for klinisk farmakologi SSE (Spesialsykehuset for epilepsi, Sandvika) .....	9
Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål.....	10
Seksjon Klinisk forskningspost.....	13
Seksjon Legemiddelkomitè og –sikkerhet .....	13
Seksjon Farmakologisk institutt med FoU .....	16
Seksjon Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) Sør-Øst .....	17
Seksjon Norges laboratorium for dopinganalyse .....	19
Spesialfunksjoner .....	21
Nasjonale funksjoner.....	21
Regionale funksjoner.....	22
Undervisning .....	22
Utdanning av studenter i medisin og helsefag.....	22
Spesialistutdanning .....	22
Etter og videreutdanning .....	22
Forskning .....	24
Forskningsgrupper.....	25
Forskningssamarbeid.....	40
Publikasjoner .....	43
Strategi .....	48
Forkortelser .....	50

## Forord

I Avdeling for farmakologi arbeider vi hver dag for å leve opp til vår visjon:  
«Farmakologisk kompetanse til det beste for pasienten og samfunnet».

Legemidler er en sentral innsatsfaktor i behandlingen av pasienter, og riktig bruk og god tilgjengelighet av legemidler er kritisk for behandlingsresultat og pasient-sikkerhet. Misbruk av rus- og dopingmidler er et økende samfunnsproblem som krever at mange aktører spiller på lag. Hovedoppgaven til Avdeling for farmakologi er å understøtte optimal legemiddelbehandling og å bidra i arbeidet med å forebygge misbruk av rus- og dopingmidler.



Medarbeiderne i Avdeling for farmakologi, som totalt utgjør ca. 120 årsverk, har til sammen en omfattende bredde- og spisskompetanse, og legger ned en stor innsats for at de tjenester og oppgaver vi utfører er av god kvalitet og tuftet på oppdatert kunnskap. Vår ambisjon er kvalitet i alle ledd, både når det gjelder laboratorievirksomhet, forskning, utvikling, innovasjon, undervisning og formidling.

Avdeling for farmakologi ble opprettet i 2010, som ledd i sammenslåingen av Oslo-sykehusene. Med opprettelsen ble farmakologisk kompetanse og virksomhet fra de tidligere Oslo-sykehusene og fra Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo samlet i én avdeling for derigjennom å oppnå økt faglig interaksjon, økt service og bedre ressursutnyttelse. I løpet av disse årene har vi arbeidet målbevisst for å innfri målene, og har i stor grad lyktes med det. Vi har hatt en stor økning i analysevolum, vi har utvidet analysetilbudet vårt betydelig, vi har fått tildelt nye funksjoner og oppgaver, vi har modernisert våre laboratorier, videreutviklet kompetansen, ekspandert forskningsporteføljen og økt inntjeningen.

I Avdeling for farmakologi ønsker vi å ha tett samarbeid med andre avdelinger i OUS slik at vi videreutvikler våre tjenester i henhold til medisinsk behov og faglig utvikling. Vi ønsker tett samarbeid med forskningsmiljøer i og utenfor OUS og UiO, slik at vi sammen kan generere ny kunnskap om eksisterende og nye legemidlers egenskaper og potensiale. Samarbeid med myndigheter, forvaltningsorgan og andre aktører er også av stor betydning for vårt arbeid.

Lege-, doping- og rusmidler er spennende fagområder i rivende utvikling og av stor betydning både i pasient- og samfunnsperspektiv. Vi vil gjøre vårt for at våre farmakologiske tjenester og vår kunnskap skal bidra positivt i dette perspektivet.

Mvh

Berit Muan  
Avdelingsleder

## Avdeling for farmakologi

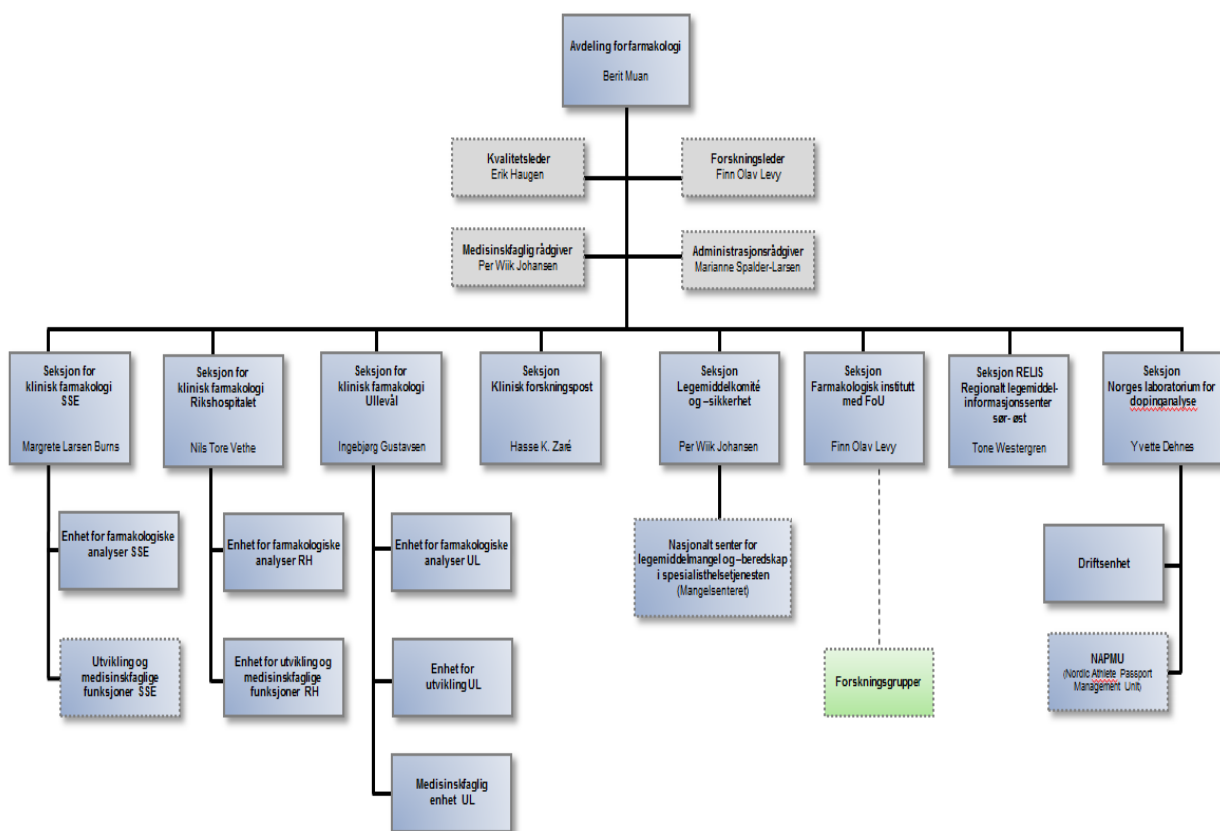
Avdeling for farmakologi omfatter farmakologisk kompetanse og virksomhet både ved Oslo universitetssykehus (OUS) og ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo (UiO). Hovedoppgavene til Avdeling for farmakologi er å understøtte optimal legemiddelbehandling og å forebygge misbruk av rus- og dopingmidler. Avdelingen har ca. 120 årsverk fordelt på åtte seksjoner og fem lokasjoner. Avdelingens visjon er: «Farmakologisk kompetanse til det beste for pasienten og samfunnet».

### Avdelingens kjerneoppgaver

Avdelingens kjerneoppgaver omfatter

- analyse av legemidler, rusmidler og dopingmidler og vurdering av resultatene av disse analysene
- informasjon og veiledning i spørsmål knyttet til terapeutisk og praktisk bruk av legemidler
- bivirkningsovervåking
- legemiddelforsyning og -beredskap
- legemiddeløkonomi
- undervisning
- forskning, innovasjon og utvikling

### Organisasjonskart



# Årsrapport 2019

## Nøkkeltall 2019

### Resultat og regnskap

Tabellen under viser resultatregnskapet for den delen av avdelingens virksomhet som er finansiert av OUS.

Avdeling for farmakologi	2019
Inntekter	64 769 inkl. grunnbevilgning
Varekostnader	5 845
Lønn	53 124
Andre driftskostnader	2 301
<b>Årsresultat</b>	<b>3 500</b>

### Aktivitet

Antall analyser	Inneliggende OUS	Polikliniske	Total
Seksjon for klinisk farmakologi Rikshospitalet	19 915	63 940	83 855
Seksjon for klinisk farmakologi SSE	6 505	16 606	23 111
Seksjon for Klinisk farmakologi Ullevål	77 719	150 513	228 232
Seksjon for klinisk farmakologi SSE-biokjemiske analyser			3 199
<b>Totalt antall analyser</b>	<b>104 139</b>	<b>231 059</b>	<b>335 198 + 3 199</b>

### Annen aktivitet

Seksjon Klinisk forskningspost	Antall pasientvisitter oppdragsstudier	326	Antall pasientvisitter forskerinitierte studier	33
Seksjon RELIS Sør-Øst	Antall spørsmål	1 458	Antall bivirkningsmeldinger	534
Seksjon Norges laboratorium for dopinganalyse	Antall dopinganalyser	8 512	Antall oppdragsanalyser	388

### Årsverk

Innleie	0	
Månedslønnede	Internt finansierte	Eksternt finansierte
	63	RELIS: 14,5 NLD: 19,2 Ekstern forskning: 3,2 UiO: 19,6
Variabellønnede	0	
<b>Brutto årsverk</b>	<b>120 (internt- og eksternt finansierte)</b>	



## Seksjoner ved Avdeling for farmakologi

Avdelingen er organisert i åtte seksjoner. Fem av seksjonene er finansiert av OUS, tre er eksternt finansiert. Seksjon Norges laboratorium for dopinganalyse får sitt oppdrag fra og er finansiert av Kulturdepartementet, Seksjon Regionalt legemiddelinformasjonscenter Sør-Øst får sitt oppdrags- og tildelingsbrev fra Helse- og omsorgsdepartementet med Statens legemiddelverk som tilskudsforvalter og Farmakologisk institutt er organisert under Det medisinske fakultet, UiO.

## Seksjon for klinisk farmakologi Rikshospitalet

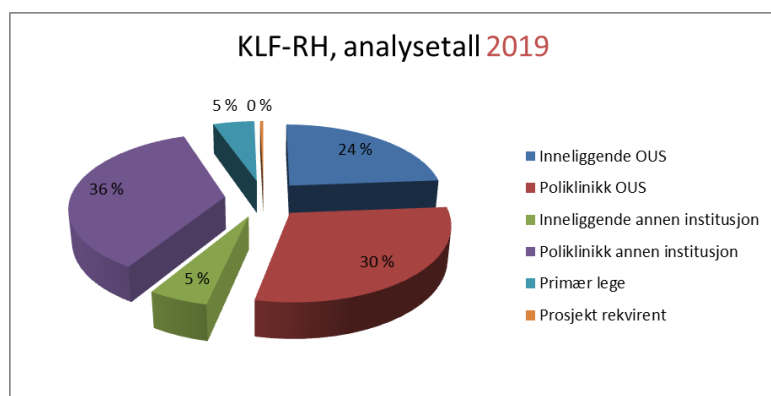
Seksjonen består av Enhet for farmakologiske analyser og Enhet for utvikling og medisinskfaglige funksjoner, med henholdsvis 10 og 6 stillinger i 2019. En nyopprettet molekylærbiologstilling i utviklingsenheten ble bemannet i 2019 med hovedoppgaver innen farmakogenetikk. Analyseenheden har ikke hatt fulltallig bemanning i løpet av høst 2019 på grunn av avsluttede arbeidsforhold, og det har vært arbeidet med rekruttering av nye medarbeidere samt omgjøring av to stillinger til spesialbioingeniør.

Hovedoppgaven er å bidra til effektiv og sikker legemiddelbehandling ved hjelp av laboratorieanalyser og rådgivning. Dette gjelder spesielt anvendelse av persontilpasset legemiddelbehandling hos transplanterte, pasienter med autoimmune sykdommer, kreftpasienter og pasienter med alvorlige infeksjoner. Utvikling og forskning er med på å videreutvikle tjenestene som tilbys ved seksjonen. Bioingeniører, leger, farmasøyter, kjemikere og molekylærbiolog utgjør et tverrfaglig miljø ved seksjonen. Forskningsgruppen 'Precision Pharmacotherapy' ledet av Stein Bergan er tilknyttet seksjonen. Laboratoriet er akkreditert iht. ISO 15189.

## Pasientbehandling

I 2019 ble det utført 89 000 farmakologiske analyser ved Rikshospitalet, der klinisk farmakologi RH hadde driftsansvar for 83 900 analyser og Avd. for medisinsk biokjemi hadde driftsansvar for 5 100 analyser. Laboratoriet, som er basert på væskekromatografi/massespektrometri, hadde drift hver dag hele året, med redusert bemanning i helger og på helligdager. Litt over halvparten av de farmakologiske analysene utføres for inneliggende og polikliniske pasienter ved OUS, der analyse av immundempende legemidler utgjør en stor andel. Figur 1 viser fordelingen av rekvirenttyper. Klinisk farmakologi RH har medisinskfaglig og utviklingsmessig ansvar for farmakogenetiske analyser som driftes ved Enhet for spesialanalyser, Avd. for medisinsk biokjemi RH. Det ble utført ca. 4500 genetiske undersøkelser med farmakologisk indikasjon i løpet av 2019.

Seksjonen har en vakttelefon på dagtid som rekvirenter og helsepersonell kan benytte til farmakologisk og farmakogenetisk rådgivning. Bioingeniører ved analyseenheden utfører daglig blodprøvetaking av pasienter i forbindelse med morgenrunder på sengepost og poliklinikk.



Figur 1. Fordeling av analyser på rekvirenttyper.



## Utviklingsområder

I 2019 ble det lagt vekt på følgende utviklingsaktiviteter:

- Modernisering av mykofenolat-analyse
- Implementering av takrolimus-hjemmeprøver
- Systematisering av kunnskapsgrunnlag for bruk og tolkning av farmakogenetikk
- Videreutvikling av farmakogenetisk analyserepertoar
- Utvikling av analysemetoder for simvastatin og protein kinase-hemmere
- Anskaffelse av høyoppløselig massespektrometer og farmakogenetikk-instrument til forskningsformål

Seksjonen er samarbeidspartner i flere forskningsprosjekter og utfører også enkelte oppdragsanalyser i prosjekter. Det registreres økende etterspørsel etter farmakologiske tjenester i kliniske forskningsprosjekter. Medarbeidere ved seksjonen var involvert i 11 publikasjoner i 2019, og det foregår veiledning av PhD-kandidater. Foreningen International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology avgjorde i 2019 at deres hovedkongress i 2023 skal arrangeres i Oslo, etter søknad fra Stein Bergan og samarbeidspartnere (21st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2023 Oslo, Norway. Congress Chair Stein Bergan).

## Seksjon for klinisk farmakologi SSE (Spesialsykehuset for epilepsi, Sandvika)

Seksjon for klinisk farmakologi SSE har et bredt analyserepertoar for serumkonsentrasjonsmåling av antiepileptika, spesialisert farmakologisk kompetanse og godt samarbeid med farmakologiske, kliniske og forskningsmiljøer nasjonalt og internasjonalt. Seksjonen er organisert med en underliggende Enhet for farmakologiske analyser SSE.

Seksjonens hovedoppgaver består av analyse av antiepileptika-konsentrasjoner i serum, fortolkning av resultater og farmakologisk rådgivning, samt forskning, utvikling og forbedring av metoder og rutiner for å understøtte denne virksomheten. Med tilbud om analyse av 27 ulike antiepileptika og metabolitter har vi landets mest komplette analyserepertoar for terapikontroll av denne legemiddelgruppen. Enhet for farmakologiske analyser SSE har videre ansvar for blodprøvetaking på SSE og Dikemark sykehus, og utfører også noen relevante analyser innen medisinsk biokjemi. Seksjonen er bemannet med bioingeniører, spesialbioingeniører, overingeniør, spesialrådgiver og lege – til sammen 10 ansatte fordelt på 8,3 årsverk. Året som har gått har vært preget av høy aktivitet: I 2019 ble det utført 23 111 farmakologiske analyser ved seksjonen, en økning på nesten 19 % sammenlignet med året før. Dette skyldes både økt rekvirering av de nye antiepileptika-analysene som ble introdusert i løpet av 2018, men også en økning i analyser som har vært tilgjengelige i lengre tid. I tillegg har vi fortsatt arbeidet med omlegging av de farmakologiske analysene fra HPLC-UV og immunologi til UHPLC-MS/MS, og validert et nytt analyseinstrument. Overgangen til mer spesialisert metodikk og endringer i arbeidsoppgaver reflekteres i at to bioingeniørstillinger ble omgjort til spesialbioingeniører i løpet av året.

Ved Enhet for farmakologiske analyser SSE ble det i 2019 etablert analyse av ammoniak. At slike prøver ikke lenger må sendes til andre lokalisasjoner forenkler prøvelogistikken og reduserer risiko for forsinkelse og preanalytiske feilkilder. Sammen med tilbudet om analyse av senkning, laktat og blodgass, gir dette mulighet for tettere oppfølging av pasienter ved sykehuset. Det ble utført 3199 biokjemiske analyser ved laboratoriet i 2019.

Gjennom 2019 har vi hatt fokus på kvalitetsarbeid og forbedring, og det har vært en viktig milepæl å få plass online-overføring av analyseresultater fra analyseinstrument til laboratedatasystemet. Dette reduserer risikoen for feil og gir grunnlag for bedre arbeidsflyt og effektivitet. Det er også viktig for arbeidsflyten og trivselen at vi i løpet av året fikk omdisponert rom for å skape flere kontorplasser, fikk flyttet pauserommet til et rom som har plass til alle de ansatte ved seksjonen og etablert vårt eget møterom.

Dette gjør det enklere å avholde møter samtidig som vi ivaretar våre forpliktelser med tanke på prøvetakning og telefonhenvendelser.

Ansatte ved Seksjon for klinisk farmakologi SSE bidrar også i farmakologi-teamet, et tverrfaglig team ved SSE som arbeider for bedre pasientbehandling ved epilepsi, og som sammen med kolleger fra andre deler av Oslo universitetssykehus utgjør Antiepileptikautvalget - et underutvalg av Legemiddelkomiteen ved OUS.

Forskningen som utføres ved seksjonen er viktig for at vi skal kunne være et laboratorium som ligger i front når vårt fagfelt endres, slik at vi kan ha et klinisk relevant analysetilbud og gi oppdatert rådgivning i farmakologiske problemstillinger. I 2019 har vi fortsatt å studere farmakokinetisk variabilitet og bruk av antiepileptika hos spesielle pasientpopulasjoner som barn, gravide, eldre og pasienter med legemiddelresistent epilepsi, og vi har forsket på effekt og tolerabilitet av de nyeste antiepileptika og bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering. I 2019 disputerte seksjonsleder Margrete Larsen Burns for graden PhD med avhandlingen «Pharmacokinetic variability, clinical use and therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in special patient groups». Seksjonen bidrar også med farmakologisk kompetanse og laboratorietjenester i prosjekter ledet av forskere ved andre avdelinger og sykehus.

## Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål

Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål dekker et bredt fagområde med både rus- og forgiftningsstoffer, hjerte-karmidler og enkelte psykofarmaka, antiepileptika og antiinfektiva. Seksjonens visjon er: *Sammen gir vi gode farmakologiske tjenester til nytte for pasienten*. Seksjonen har ca. 25 medarbeidere fordelt på tre enheter. Vi befinner oss i 5. og 7. etasje i Midtblokka på Ullevål (bygg 6), med laboratorium i 5. etasje og kontorlokaler i 7. etasje. Laboratoriet er i drift dagtid alle virkedager.

Laboratoriets rutinerepertoar inneholder ca. 70 analytter i serum og 35 analytter i urin. Seksjonens analyseprogram på immunologisk metode og deler av analyseprogrammet på kromatografisk metode er akkreditert etter ISO 15189.

I 2019 har antallet prøver vært særlig høyt for analyse av den spesifikke alkoholmarkøren fosfatidyletanol (PEth) i blod. Analysesvar av PEth-konsentrasjon gir en indikasjon på det totale alkoholinntaket de siste ukene før prøvetaking. Rusmiddelanalyser i urin utgjør fortsatt den største delen av arbeidsmengden for laboratoriet. Vi får opp mot 100 prøver daglig som analyseres på rusmiddelscreening (immunologisk metode). En stor andel av disse analyseres videre med spesifikk analyse (kromatografisk metode). Prøvesvarene er særlig viktige for å sikre en god oppfølging av pasienter med rusproblemer.

## Enhet for farmakologiske analyser

Enhet for farmakologiske analyser er bemannet med 12 bioingeniører og ingeniører som utfører immunologiske og kromatografiske analysemetoder. Seks av bioingeniørene i enheten er ansatt som spesialbioingeniører. Klinisk farmakologi på Ullevål deler prøvemottak og laboratoriedatasystem med Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK). Flere av bioingeniørene i Enhet for farmakologiske analyser deltar også i blodprøvetaking og annet preanalytisk arbeid i MBK.

Ved enheten utføres analyse av legemidler, rusmidler og forgiftningsstoffer i prøver tatt fra inneliggende og polikliniske pasienter i og utenfor OUS. Indikasjon for prøvene er terapikontroll, intoksikasjoner og kontroll av rusmiddelbruk. Enkelte av analysene krever kort svartid, noe som er krevende innenfor en stram timeplan.

Vi jobber kontinuerlig med å forbedre måten vi jobber på. En av de store utfordringene i 2019 har fortsatt vært at gamle instrumenter og tungvinte metoder skal ta unna for et stadig økende analyserepertoar og –

volum. De aller eldste instrumentene er nå i ferd med å bli fornyet, noe som gir gode framtidsutsikter. Fokus for intern opplæring i 2019 var kvalitetssikring, og enheten fikk utdannet en ny internrevisor.

## Enhet for utvikling

Enhet for utvikling har ansvar for utvikling og forbedring av analysemetoder for rutinebruk og forskning. I tillegg driver enheten analytisk rådgivning og problemløsning i forbindelse med rutineanalysene. Enheten har i 2019 vært bemannet med fire ingeniører med mastergrad hvorav to av disse har doktorgrad. I 2019 har vi hatt spesielt fokus på å forbedre prosessene rundt valideringsarbeidet. En av de største utfordringene de seneste årene har vært manglende fornyelse av en skrantende instrumentpark innenfor væskechromatografi. Dette har resultert i begrenset utviklingskapasitet og økt tidsbruk på reparasjon og problemløsning. Men vi er i gang med å fornye instrumentene våre, og i 2019 fikk vi skiftet ut enda et av de eldste chromatografi-instrumentene med et nytt UHPLC-MSMS instrument. Bytte av instrumenter krever gode valideringsrutiner. Enheten kommer til å arbeide for å forbedre og utvide instrumentparken ytterligere i årene som kommer, samtidig som vi vil fortsette med å legge ned en stor arbeidsinnsats i å kvalitetssikre, effektivisere og automatisere de enkelte analysemetodene. Slik vil vi bidra til en robust driftssikkerhet og kortere svartid for rekvirentene.

## Medisinskfaglig enhet

Enheten har fire overleger og fire leger i spesialisering (LIS). Legegruppen i klinisk farmakologi har medisinskfaglig ansvar for analysene og utgjør et bindeledd mellom klinikere (behandlere) og laboratoriet. Kontakten med klinikere innebærer kommentering av analysesvar, besvarelse av henvendelser og å undervise i relevante temaer innen klinisk farmakologi. Kontakten med laboratoriet innebærer blant annet deltakelse i kvalitetssikring og i metodeutvikling av nye analysemetoder.

Legene oppfordres til å delta i relevant forskning og undervisning. En av overlegene har 20 % førsteamanuensisstilling ved Det medisinske fakultet, UiO, og to av overlegene har doktorgrad. Legegruppa har i 2019 bidratt i ulike forskningsprosjekter, hjerte-kar og rus har vært de mest sentrale fagområdene. Både overleger og LIS har i 2019 bidratt i undervisning av medisinstudenter og annet helsepersonell. Legene i enheten deltar i nasjonalt samarbeid innenfor klinisk farmakologi, og har i 2019 bidratt i ulike faggrupper, blant annet knyttet til referanseområder for sentralstimulerende stoffer i serum, harmonisering av THC-syrefortolking i urinprøver, serumkonsentrasjonsområder for antihypertensiva og håndtering av sanksjonære rusmiddelanalyser. Legene bidrar dessuten til europeisk samarbeid gjennom European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT).

Også i 2019 har vi samarbeidet med RELIS om å utføre KUPP (kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter) for fastleger. Dette innebærer å benytte en internasjonalt anerkjent metode som går ut på å informere allmennleger i spesifikke legemiddel-relaterte temaer én til én. I 2019 var temaet for KUPP-kampanjen riktig bruk av opioider. En av våre LIS var medlem i den nasjonale arbeidsgruppen som utformet den landsdekkende kampanjen.



Oslo universitetssykehus

1105

## Seksjon Klinisk forskningspost

Klinisk forskningspost (KFP) ved Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet er en klinikkovergripende utprøvningsenhet for gjennomføring av kompliserte kliniske legemiddelstudier. KFP er en fasilitet som samarbeider med og er tilgjengelig for alle avdelinger/klinikker ved OUS. Ved KFP gjennomføres både oppdragsstudier i samarbeid med industrien og forskerinitierte studier, og de fleste typer pasientgrupper, eventuelt friske forsøkspersoner, kan delta i studiene.

KFP bidrar til at trygge medikamenter blir tilgjengelig for mange ulike pasientpopulasjoner og indikasjoner gjennom å:

- øke kompetansen innen klinisk legemiddelutprøving
- bedre kvaliteten på klinisk legemiddelutprøving
- skape kontinuitet på legemiddelutprøvingfeltet
- øke sikkerheten for forsøkspersoner/pasienter som deltar i studiene
- øke kontakten og bedre samarbeidet mellom sykehus og legemiddelindustri
- ha godt samarbeid med andre aktører både nasjonalt og internasjonalt

KFP har både fagkompetanse og infrastruktur for initiering, planlegging og gjennomføring av klinisk utprøving av legemidler, spesielt legemiddelstudier i fase I og II. KFP er spesialdesignet som utprøvningsenhet, og består av et større pasientrom med plass til fire overvåkingseenheter, et lite laboratorium, undersøkelsesrom, kontorplasser og arkivrom. KFP er bemannet med seksjonsleder/spesialist i klinisk farmakologi, fire studiesykepleiere, en bioingeniør og en farmasøyt/monitor (30 % stilling), totalt ca. seks årsverk.

Alt arbeid ved KFP foregår i henhold til europeiske retningslinjer fra EMA, internasjonale retningslinjer for «Good Clinical Practice» samt nasjonale og lokale prosedyrer og retningslinjer.

For KFP er det svært viktig med deltakelse i og samarbeid med ulike nasjonale og nordiske fora. Seksjonsleder deltar på møter i regi av NorCRIN (Norwegian Clinical Research Infrastructure Network), og er gruppeleder i arbeidspakke 7 i NorCRIN. Denne arbeidspakken skal kartlegge tidligfaseenheter i Norge og utarbeide forslag til krav for slike enheter. En av sykepleierne ved seksjonen deltar i nettverk for studiepersonell i Helse Sør-Øst.

I 2019 besto KFPs portefølje av totalt 22 studier, hvorav 11 forskerinitierte (bidragsstudier) og 11 sponsorinitierte (oppdragsstudier). Totalt brukte KFP 1687 timer på direkte pasientrettet arbeid og hadde 359 pasientvisitter.

## Seksjon Legemiddelkomité og –sikkerhet

Seksjon legemiddelkomité og -sikkerhet jobber for rasjonell, sikker og kostnadseffektiv legemiddelbruk ved OUS, herunder forsvarlig legemiddelberedskap og trygg legemiddelhåndtering. Seksjonen har ansvar for ledelse og daglig drift av sykehusets legemiddelkomité, som er rådgivende organ i legemiddelspørsmål ved OUS, og er sterkt involvert i klinikkovergripende saker på legemiddelfeltet.

Seksjonen ledes av overlege/spesialist i klinisk farmakologi. Det er i tillegg to sykehusfarmasøyter, en overlege/spesialist i klinisk farmakologi og en spesialrådgiver innen legemiddeløkonomi/LIS-kontakt ansatt i seksjonen. Begge overlegene jobber 50 % i Nasjonalt senter for legemiddelmangel og –beredskap i spesialisthelsetjenesten (Mangelsenteret), omtalt senere i rapporten, og 50 % i seksjonen. To farmasøyter som jobber 50 % i Mangelsenteret, er innleid fra Sykehusapotekene Oslo (SAO).

# Årsrapport 2019

Seksjonsleder hadde overlegepermisjon fra mai til oktober 2019, og tjenestegjorde da ved Steroideprosjektet, Nasjonal kompetansetjeneste TSB, KPHA, OUS. En av avdelingens LiS-leger deltok i arbeidet ved seksjonen og bidro til å dekke opp 3 av disse 4 månedene i ca. 50 % stilling.

## OUS' legemiddelkomité (LMK)

Seksjonen innehar posisjonene som leder (seksjonsoverlege) og sekretær (sykehusfarmasøyt) i sykehusets legemiddelkomité (LMK), og seksjonens arbeid blir således tett knyttet opp mot denne virksomheten. Seksjonen arbeider med klinikkovergripende saker innen legemiddelfeltet, og står for den daglige drift av legemiddelkomiteens arbeid. I samarbeid med Stab medisin, helsefag og beredskap diskuteres overordnede føringer for arbeidet i LMK. Det har vært avholdt tre LMK-møter i 2019, og det kommer en egen årsrapport vedrørende denne virksomheten.

## LMKs underutvalg

Det er nå totalt åtte aktive underutvalg av legemiddelkomiteen. Disse rapporterer til LMK og skriver sine egne årsrapporter. Seksjonen har i 2019 deltatt i følgende underutvalg:

- Legemiddelhåndteringsutvalget – Utvalget jobber med koordinering av prosedyreverket innen legemiddelhåndtering på nivå 1 ved OUS og sikrer at prosedyreverket følges opp og revideres. Begge sykehusfarmasøytene deltar i dette utvalget, en av dem som sekretær.
- Legemiddeløkonomiutvalget – Utvalget ledes av seksjonens spesialrådgiver i legemiddeløkonomi, og en av farmasøytene er sekretær. Begge overlegene i seksjonen deltar også her.
- Psykofarmakautvalget – Utvalget er i aktivitet, men forrige leder har sluttet og ny leder skal utnevnes. Dette har redusert aktiviteten noe. En av seksjonens sykehusfarmasøyter har sekretærfunksjon i utvalget.

## Legemiddeløkonomi

Seksjonens ansatte arbeider tverrfaglig for å belyse og følge opp legemiddeløkonomiske saker. Det har i 2019 vært avholdt regelmessige møter med økonomilederne og med noen av klinikkene for oppfølging av legemiddeløkonomi, slik at riktig legemiddelbruk sikres og at god økonomisk styring oppnås i sykehuset. Forbrukstall og kostnader er basert på Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk og Sykehusenes legemiddelkostnader, som muliggjør god kontroll med og styring av legemiddeløkonomien. Med stadig tilsig av nye og svært dyre legemidler (bl.a. biologiske legemidler på ulike felt) med store budsjettmessige utfordringer, så blir det stadig viktigere å følge med på kostnadsutviklingen og korrigere uriktig legemiddelbruk i foretaket.

OUS kjøpte i 2019 legemidler for ca. 1,2 mrd. kroner (inkl. H-resept og LAR), dette er en økning på 4,6 % fra 2018. Dette er en meget moderat/marginal kostnadsvekst og er betydelig lavere enn for andre regioner og hele landet under ett. Legemiddelutgiftene har stort fokus i klinikkens ledelse og seksjonen er en ressurs inn i dette arbeidet. Det ble i 2018 opprettet et eget legemiddeløkonomi-utvalg som er tverrfaglig sammensatt og har i oppdrag å arbeide for kostnadseffektiv og riktig legemiddelbruk i sykehuset. Seksjonens ansatte følger opp at forskrivning, spesielt mht. H-resepter, er iht. avtaler og lager spesialtilpassede rapporter etter behov. De har også nært samarbeid med SAO og deres oppfølging av H-resepter og avtaler. Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler, har omorganisert anbudsstrukturen slik at man kun har regionale avtaler. To av våre ansatte (økonom og farmasøyt) bidrar i stor grad i samarbeidet med Sykehusinnkjøp, spesielt innen spesialistgruppene for basislegemidler.

## Pasientsikkerhet og kvalitetsarbeid

Seksjonen arbeider mye innen pasientsikkerhet og kvalitet. Seksjonen samarbeider tett med ansatte i Stab kvalitet og pasientsikkerhet og Stab medisin, helsefag og beredskap innen dette feltet. Det ble i 2019

registrert 2681 avviksmeldinger knyttet til legemidler og blodprodukter (ca. 2 % nedgang sammenlignet med 2018). Dette utgjør ca. 19 % av totalt antall pasientavviksmeldinger (14265) i OUS. Dessverre har seksjonen ikke mulighet til å følge sakene på samme måte som tidligere år, da avtaleporteføljen og oppfølgingen av legemiddelavtaler tar ekstremt mye tid.

En av sykehusfarmasøytene i seksjonen er medlem i Pasientsikkerhetsrådet i Kreftklinikken og i Ernæringsrådet i OUS. Hun deltok også i en større hendelsesanalyse etter en alvorlig feilmedisinering.

OUS kjøper seks årsverk farmasøytetid fra SAO innen kvalitet og pasientsikkerhetsarbeid. Seksjonens ansatte samarbeider med stabens fagenhet og SAO om hvordan arbeidene til disse årsverkene best prioriteres. Arbeidet omfatter prosedyrearbeid, revisjoner, undervisning m.m. Det utarbeides en egen årsrapport over oppgaver som SAO har utført.

I samarbeid med SAO gjennomgås avvik som angår interaksjonen mellom apotek og sykehus, og forbedringstiltak iverksettes. Seksjonen og Mangelsenteret ble revidert i forbindelse med den årlige fellesrevisjonen i HSØ vedr legemiddelberedskap H-2019. Seksjonen følger også opp informasjon og tiltak vedrørende legemiddelmangler overfor OUS.

## Apoteksamarbeid

I tillegg til samarbeid om kvalitetsarbeid (se avsnitt over) er seksjonens ansatte, sammen med direktørens stab, betydelig involvert i revisjonsarbeid rundt apotekavtalen som OUS har med SAO. Denne består av en stor portefølje av ulike avtaler som må revideres og kvalitetssikres.

Det avholdes regelmessige møter i Samarbeidsorgan mellom OUS (fagdirektør og LMK) og ledelsen i Sykehusapotekene HF/SAO. Dette forumet gir rask og god oversikt over ulike saker/samarbeidsprosjekter mellom OUS og SAO, og sikrer god forankring i ledelsen i de to organisasjonene. Dette bidrar også til å hindre avvik i forhold til signerte avtaler. Flere viktige saker er tatt opp i løpet av året. Andre samarbeidsfora er jevnlig møter med tjenesteavdelingen i SAO og prioritering av deres arbeid (6 årsverk), møter med lederne av publikumsavdelingene vedrørende oppfølging av H-reseptor og ukentlige møter for å diskutere mangelsaker i OUS.

## Nye OUS

Seksjonen har deltatt i arbeidsgruppen som har jobbet med logistikk og forsyningskonsept for legemidler i Nye OUS. Rapporten ble levert av Sykehusbygg sommeren 2019 og utgjør en del av en større rapport som omhandler videreutvikling av OUS HF. Flere aktører har deltatt i dette arbeidet, bl.a. LMK-seksjonen, SAO, SA HF, Sykehusbygg og representanter fra klinikken i OUS og Nye OUS.

Innføring av lukket legemiddelsløyfe og elektronisk identifiserbare legemidler vil påvirke logistikk og løsninger for blant annet medisinrom. Avklaring rundt denne innføringen er derfor viktig i den videre prosjektutviklingen. Farmasitun er et nytt samlebegrep for ulike farmasøytiske tjenester og service som sykehusapotekene kan levere til nærliggende klinisk virksomhet i sykehuset. En pilot på dette konseptet planlegges ved Nye Radiumhospitalet.

## Høringer

LMK-seksjonen og Mangelsenteret involveres ofte i ulike høringer på legemiddelområdet, og har i 2019 bidratt til følgende høringsuttalelser på vegne av OUS:

- høring om forslag til nasjonal faglig retningslinje for farmasøytutdanningene
- høring om legemiddelmangel – invitasjon fra Helse- og omsorgskomiteen, Stortinget
- høring vedrørende LiS-utdanningen, intern høring Legeforeningen

# Årsrapport 2019

- høring vedrørende nasjonal veileder for utprøvende behandling
- høring vedrørende overføring av finansieringsansvaret for legemidler til de regionale helseforetakene i perioden 2020 til 2022
- høring vedrørende tiltak for å styrke legemiddelberedskapen - forslag til endringer i legemiddeloven og apotekloven
- høring vedr autorisert blankett for rekvirering av legemidler i reseptgruppe A
- høring vedr forslag til endringer i forskrift 27. april 1998 nr 455 om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek – dokumentasjonsplikt
- høring vedr deksmedetomidin nasalt for angstdemping og sedasjon hos barn

## Deltagelse i ulike fora, både internt og eksternt

Seksjonens ansatte bidrar i ulike fora internt og eksternt som er tilknyttet LMK-virksomheten. Det kan nevnes: Deltagelse i LIS-anbudsseminarer, Regionalt legemiddelforum (har her også nestlederfunksjon), Regionalt legemiddelhåndteringsutvalg, Samarbeidsforum med ansvarlige kontaktpersoner ved ulike høyskoler for sykepleieutdanningen, Antibiotikateamet ved OUS, flere fora i Sykehusinnkjøp HF (bl.a. i flere spesialist-/fagrådsgupper for ulike tilbud (LIS kontakt/økonom og farmasøyt deltar her), Delprosjektgruppe i forbindelse med utlysning av nytt grossistanbud (2021). Seksjonen bidrar også med analysearbeid for Sykehusinnkjøp HF i forbindelse med nye tilbud (seksjonens økonom), revisjon av Norsk legemiddelhåndbok og foredragsvirksomhet internt og eksternt.

Seksjonens ansatte har bred kunnskap og kompetanse på legemiddelområdet og er i stor grad etterspurt av sykehusledelsen med tanke på utredninger og vurderinger av ulike spørsmål og oppgaver på dette feltet, samt prosjektarbeid i forbindelse med nye OUS.

## Seksjon Farmakologisk institutt med FoU

Farmakologisk institutt driver grunnforskning, translasjonsforskning og anvendt forskning om legemidlenes basale mekanismer, kliniske effekter og anvendelse. Forskningen omfatter nå følgende temaområder:

- |                                                       |                     |
|-------------------------------------------------------|---------------------|
| • Reseptorer, signaloverføring og hjertefarmakologi   | Finn Olav Levy      |
| • Nevrofarmakologi – Alzheimers sykdom                | Lars Nilsson        |
| • Farmakoterapi – komparative effekter og nye targets | Marianne Klemp      |
| • Immunfarmakologi og lymfocytaktivering mot kreft    | Marit Inngjerdingen |
| • Spesifikt immunforsvar og homeostase                | Jan Terje Andersen  |

Mer informasjon om disse forskningsområdene er gjengitt i kapitlet om forskning.

Instituttet har ansvaret for farmakologi-undervisningen i det medisinske studiet. Undervisningen gis i form av forelesninger, seminarer, team-basert læring og kurs, og omfatter både basale molekylære og cellulære aspekter, med vekt på mekanismene for medikamentenes virkninger, og kliniske aspekter ved farmakologisk behandling.

I den reviderte studieplanen Oslo 2014, som nå er ferdig innfaset for hele studiet, utgjør farmakologifaget 6 ukeekvivalenter á 20 undervisningstimer, og hoveddelen av farmakologiundervisningen er samlet i modulene 3, 4 og 5 (5.-8. semester), med egen skriftlig eksamen i farmakologi i modul 5 (8. semester), sammen med eksamen i reseptlære. I tillegg er det undervisning i farmakologi i modul 6 (9. semester) vedrørende gynekologi, obstetrik og pediatri og mer klinisk rettet farmakologi i modul 8 (11.-12. semester). I tillegg til egen eksamen i farmakologi i modul 5 inngår farmakologispørsmål i eksamen i andre moduler der faget undervises (modul 3, 4, 6 og 8).



Etter tilsetning i 2018 i to faste vitenskapelige hovedstillinger som hadde vært ubesatt i lengre tid er bemanningen nå bedre tilpasset undervisningsbehovet enn tidligere. Farmakologisk institutt hadde i løpet av 2019 fire forskere, syv postdoktorer og 15 stipendiater, samt seks ingeniører. Farmakologisk institutt har for øvrig en lang historie og fylte 125 år i 2019.

## Seksjon Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) Sør-Øst

RELIS, regionale legemiddelinformasjonscentre, skal bidra til riktig legemiddelbruk gjennom gratis, produsentuavhengig legemiddelinformasjon til helsepersonell og publikum. RELIS Sør-Øst er del av et nettverk med legemiddelinformasjonscentre ved alle regionsykehus. Sentrene finansieres ved tilskudd fra Helse- og omsorgsdepartementet, med Statens legemiddelverk som tilskuddsforvalter.

RELIS Sør-Øst er bemannet med leger og farmasøyter, og har totalt ca. 13 årsverk. Aktivitetsdata for de siste fem år, er vist i figur 2.

## Legemiddelspørsmål

RELIS bistår helsepersonell i alle typer legemiddelspørsmål, der de fleste gjelder enkeltpasienter. Brukere av tjenesten er primært leger og farmasøyter. RELIS Sør-Øst besvarte ca. 1450 legemiddelspørsmål i 2019, de fleste spørsmålene gjaldt terapi, bivirkninger og graviditet/amming.

## Bivirkningsarbeid

RELIS mottar og vurderer bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, en oppgave delegert fra Statens legemiddelverk. Meldingene registreres i en nasjonal bivirkningsdatabase. På landbasis vurderte RELIS ca. 990 bivirkningsmeldinger i 2019, hvorav 535 ved RELIS Sør-Øst. RELIS Sør-Øst har deltatt i et nasjonalt prosjekt for etablering av elektroniske bivirkningsmeldinger.

## Publikumstjenester

Trygg Mammamedisin er en gratis publikumstjeneste hvor RELIS-sentrene besvarer spørsmål om legemidler ved graviditet og amming. RELIS Sør-Øst besvarte ca. 2200 henvendelser i 2019. I 2019 har det vært arbeidet med å lage oppdaterte og publikumsvennlige tekster som skal dekke flere vanlige spørsmål, blant annet for å kunne effektivisere oppgavene.

## Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter (KUPP)

RELIS Sør-Øst og Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål samarbeider om å gjennomføre KUPP-besøk i regionen (academic detailing; undervisning til allmennpraktikere). Temaer var diabetesbehandling våren 2019 og riktig bruk av opioider høsten 2019. Det ble gjennomført 165 besøk i 2019.

## Foredrag, undervisning og publisering

RELIS Sør-Øst og Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål, har avholdt et to dagers emnekurs med ca. 65 deltagere. Seksjonen har hatt undervisning og foredrag for leger, farmasøyter og annet helsepersonell på faglige møter og kurs lokalt og nasjonalt, samt til medisin- og farmasistudenter ved Universitetet i Oslo. Totalt er det gitt ca. 25 timer undervisning i 2019.

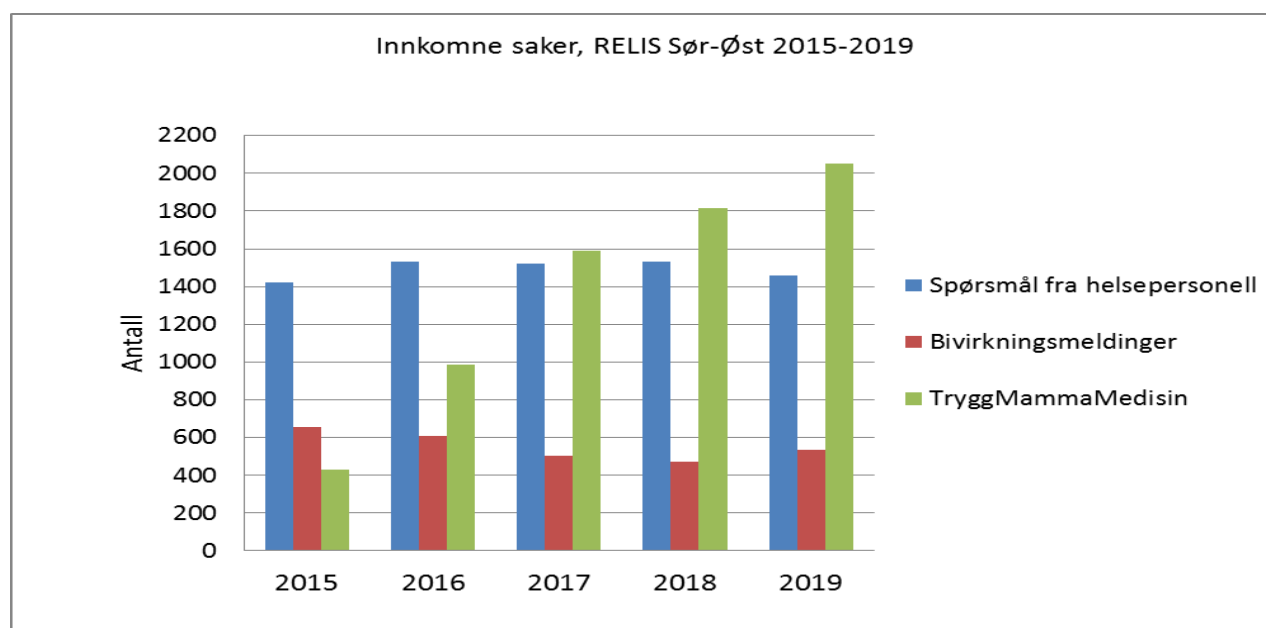
Det er publisert tre artikler i fagfellevurderte tidsskrifter og 10 innlegg til andre tidsskrifter, nettsider og kongresser. RELIS Sør-Øst samarbeider med øvrige legemiddelinformasjonscentre om et nyhetsbrev som sendes til rundt 5700 abonnenter. Nyhetsbrevet profilerer siste publikasjoner, samt aktuelle kurs og fagseminarer i regi av RELIS. I 2019 ble det sendt ut seks nyhetsbrev.

# Årsrapport 2019

RELIS Sør-Øst deltok i organisasjonskomiteen for ENTIS-konferansen som ble avholdt i Oslo i september 2019.

## Faglig samarbeid

Flere ansatte har et etablert samarbeid med andre avdelinger eller prosjekter. Dette gjelder Avdeling for smittevern, Avdeling for kompleks epilepsi og Nasjonal kompetansetjeneste for amming, alle ved OUS, PharmaSafe ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, og Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus. RELIS er representert i Antibiotikateamet ved OUS.



Figur 2. Aktivitet ved RELIS 2015-2019.

## Nettside

Det er etablert en felles nettside for alle RELIS-sentrene, [www.relis.no](http://www.relis.no). Fra hjemmesiden er det mulig å søke etter alle artikler og utredninger fra RELIS, inkludert utredninger fra tre svenske legemiddelsentre. I 2019 ble nettsiden besøkt av over en million unike brukere, nesten en dobling fra året før. Dette har også resultert i en stor økning i antall sidevisninger (2,8 millioner).

## Sosiale medier

RELIS har vært profilert på Facebook og Twitter i flere år. Det er også laget en Facebook-side for Trygg Mammamedisin. Det overordnede målet med å være synlige i sosiale medier er å øke profileringen av våre tjenester, samt å gi målgruppen lett tilgang til informasjon om riktig legemiddelbruk og annen relevant informasjon fra sentrene.

Ved årsskiftet hadde RELIS over 700 følgere på Twitter. På Facebook hadde vi 3340 følgere av RELIS-siden og 945 følgere av Trygg Mammamedisin. Lenker fra sosiale medier har i løpet av 2019 ført til nærmere 53 000 (Facebook) og 500 (Twitter) sidevisninger på [www.relis.no](http://www.relis.no).



[www.twitter.com/RELISnytt](http://www.twitter.com/RELISnytt)

[www.facebook.com/legemiddelinfor](http://www.facebook.com/legemiddelinfor)

[www.facebook.com/tryggmammamedisin](http://www.facebook.com/tryggmammamedisin)

## Seksjon Norges laboratorium for dopinganalyse

Norges laboratorium for dopinganalyse (NLD) er Norges WADA-akkrediterte laboratorium, og har siden 2010 vært tilknyttet Avdeling for farmakologi som en eksternt finansiert seksjon. Laboratoriet finansieres av Kulturdepartementet samt av inntekter fra analyseoppdrag. NLD er akkreditert i henhold til WADAs regelverk, hvilket inkluderer ISO/IEC 17025 2017. I 2019 ble NLD godkjent av WADA som vertslaboratorium for Nordic Athlete Passport Management Unit (NAPMU).

De to største oppdragsgiverne til NLD er Antidoping Norge og Anti Doping Danmark, og videre mottar laboratoriet årlig et varierende antall prøver fra internasjonale særforbund og WADA. NLD analyserer i tillegg prøver fra helsevesen, politi, fengsel og behandlingsinstitusjoner, samt beslag for Kripes og Tollvesenet.

Laboratoriet er lokalisert ved Aker sykehus og hadde 19 ansatte pr. 31.12.2019, hvorav en seksjonsleder, en enhetsleder, fem overingeniører, tre avdelingsingeniører, syv i ingeniør I-stilling og to (helse)sekretærer. Seksjonen deler kvalitetsansvarlig med Hormonlaboratoriet, hvor NLDs andel er 1/3. Laboratoriets seksjonsleder har en 20 % førsteamanuensis II-stilling ved Farmasøytisk institutt, UiO.

## Akkreditering

Laboratoriet gjennomførte et fornyelsesbesøk med Norsk Akkreditering (NA) 11. -13. juni 2019 i henhold til den nye ISO/IEC 17025 2017-standarden. Den fornyede akkrediteringen er gyldig til 5.11.2024. Det er per dags dato 30 laboratorier i verden som er WADA-akkreditert, av disse er fire laboratorier suspendert.

Validering, videreutvikling og effektivisering av eksisterende analysemetoder er en permanent utfordring og er avgjørende for å beholde WADA-akkreditering og for å tilpasse laboratoriet til nye utfordringer. Endringer og nye metoder må innarbeides i laboratoriets etablerte metoder innen tidsfrister gitt av WADA. I tillegg kommer det vanlige arbeidet med forbedringer, forenklinger og utvidelser av metoder som skjer kontinuerlig.

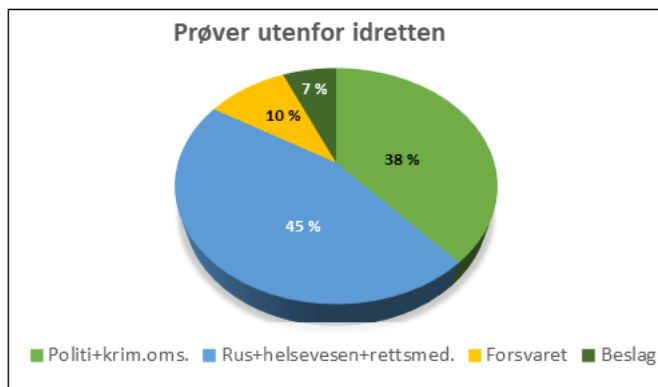
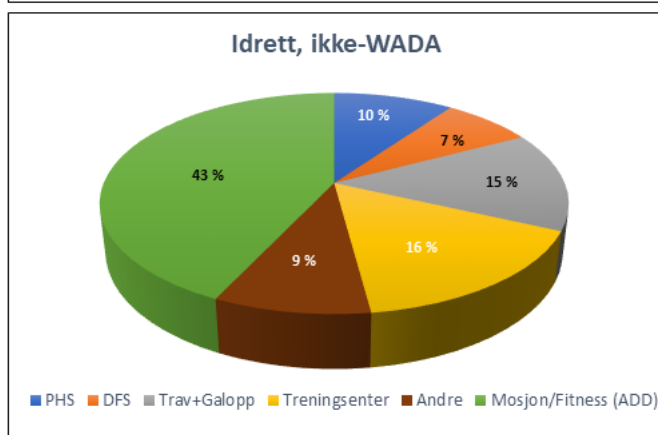
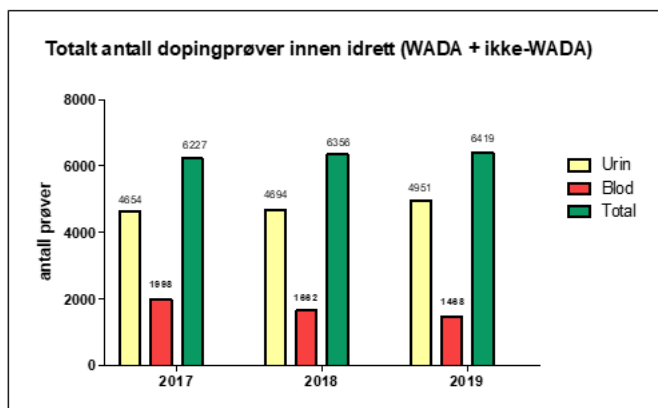
## Eksterne kvalitetskontrollprogram

WADA sender hvert år ut både blind- og dobbeltblindprøver som del av sitt eksterne kvalitetsprogram (External Quality Assessment Scheme; EQAS) til alle laboratorier med WADA-akkreditering. Blindprøvene er forhåndsannonsert og har en gitt rapporteringsfrist. Dobbeltblindprøvene sendes til laboratoriene fra nasjonale antidopingorganisasjoner kamouflert som vanlige rutineprøver. Ved mangler eller feil ved rapporteringen av EQAS-prøvene, gis det straffepoeng som angitt i WADAs International Standards for Laboratories.

## Idrettsprøver

Analysestatistikk for dopingprøver både fra idrett underlagt WADAs regelverk samt idrett utenfor WADA i perioden 2017-2019, er vist øverst i figur 3. En oversikt over prøver fra sport ikke underlagt WADA, er vist i den midterste figuren; NLD analyserte totalt 409 slike prøver i 2019. Tallene angir antall mottatte prøver, og ikke antall analyser utført; hver urinprøve blir screenet med flere analysemetoder, og hvilke metoder avhenger av om det er trenings- eller konkurranseprøver, sport og kjønn. I tillegg må alle screeningfunn bekreftes i egen, egnet bekreftelsesanalyse tilpasset funnet. Det ble utført 227 bekreftelser av idrettsprøver i 2019.

Norges laboratorium for dopinganalyse utfører dopinganalyse i henhold til straffelovens §234 og Forskrift for hva som skal anses som dopingmidler for Kriminalomsorgen, Politiet, Helsevesenet, Barnevernet og rusinstitusjoner rundt om i landet.



Figur 3-Oversikt over dopingprøver innen idrett (øverst), fordeling av idrettsprøver ikke underlagt WADAs regelverk (midten) og dopingprøver utenfor idretten (nederst).

Antallet WADA-idrettsprøver med bekreftet funn av forbudt stoff, utgjorde 1.1 %. For idrettsprøver ikke underlagt WADAs regelverk var andelen prøver med bekreftede funn 19 %; det høye tallet skyldes målrettet testing grunnet mistanke om dopingbruk fra treningsstrenes side.

En prøve med funn kan inneholde flere ulike stoffer som så blir bekreftet med separate analyser, men i prosenttallene over er kun antall prøver med ett eller flere funn, og ikke antall utførte bekreftelsesanalyser, medregnet. Av de rapporterte stoffene som ble funnet kan nevnes anabole stoffer, peptidhormoner, beta-2-agonister, hormon- og metabolske modulatorer, diuretika og andre maskeringsmidler, stimulerende midler, narkotika, cannabinoider og glukokortikoider.

### Oppdragsprøver utenfor idrett

Vi utfører en rekke analyser utenfor idretten, som prøver tatt i behandlingsøyemed, politisaker, fra fengsler samt beslag av preparater. Vi anser vårt analysearbeid å være et viktig bidrag til antidopingarbeidet i samfunnet generelt. Oppdragsanalysene fra både politi og helsevesen er arbeidskrevende fordi svært mange av prøvene er positive og må gjennom en påfølgende bekreftelsesanalyse.

Beslagsanalyser for politiet, Kripos og Tollvesenet består av både sikker identifikasjon og kvantifisering av identifisert(e) stoffer. Dette er derfor også svært ressurskrevende analyser. Beslagsanalysene kan også medføre utarbeidelse av sakkyndige uttalelser og rapporter, samt innkallelser til rettsaker som rettsoppnevnt sakkyndig.

### Nordic APMU (Athlete Passport Management Unit)

Nordic APMU (NAPMU) er et samarbeid mellom de fem nordiske antidopingorganisasjonene (ADNO, ADD, ISL-NADO, FINCIS og RF) og Norges laboratorium for dopinganalyse, som startet opp i 2013. En APMU (Athlete Passport Management Unit) står for den daglige oppfølgingen og evalueringen av utøveres biologiske pass, både i steroidmodul og hematologimodul, for avdekking av doping med henholdsvis endogene steroider eller blod doping. Fra 1.1.20 ble det et krav fra WADA om at en APMU må tilknyttes et

WADA-akkreditert laboratorium, og en søknadsprosess ble initiert av WADA i begynnelsen av 2019. I juli 2019 ble NLD godkjent av WADA som vertslaboratorium for Nordic Athlete Passport Management Unit (NAPMU).

## Spesialfunksjoner

### Nasjonale funksjoner

#### Nasjonalt senter for legemiddelmangel og –beredskap i spesialisthelsetjenesten (Mangelsenteret)

Mangelsenteret ble etablert i 2016 for å styrke nasjonal overvåking av og tiltak knyttet til det stadig økende globale problemet med legemiddelmangel. Senteret består av 2 overleger i 50 % stilling og 2 farmasøyter i 50 % stilling (innleid inn fra SAO). Arbeidet omfatter å overvåke forsyningssituasjonen, kartlegge omfang av mangelsituasjoner som oppstår og å finne løsninger og kommunisere disse til alle berørte parter. Håndteringen av legemiddelmangler er krevende og er helt avhengig av kunnskap og kompetanse innen klinisk farmakologi, legemiddellogistikk og -økonomi samt innsikt i globale hendelser. Legemiddelmangel er et globalt fenomen som krever nasjonale løsninger, og det er helt essensielt med kontinuerlig fokus og oppfølging. Mangelsenteret samarbeider tett med SAO, SLV, Helsedirektoratet, KAS og Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (tidligere LIS) og aktuelle klinikere for å minimere konsekvensene av ulike mangelsituasjoner.

Mangelsenteret har vært involvert i håndteringen av flere alvorlige mangelsituasjoner i 2019. Hovedsakelig gjelder dette eldre generika som det er en stund siden gikk av patent, f. eks. eldre antibiotika, anestesimidler, akuttmedisin og generiske cytostatika. I tillegg har vi sett en økning av mangler som hovedsakelig har rammet primærhelsetjenesten. Selv om dette ikke er en oppgave tillagt Mangelsenteret, så må senteret enkelte ganger bidra også her for å unngå at alvorlige mangler i primærhelsetjenesten medfører økt antall sykehusinnleggelser.

De kliniske fagmiljøene er helt essensielle samarbeidspartnere i ulike mangelsituasjoner, og bidrar til god forankring i sykehusene og til best mulige løsninger for alle parter. Det har i 2019 på ny vært rekordmangel på legemidler (ca. 1250 mangler), og Mangelsenteret har vært involvert i håndteringen av mange av disse og bidratt med råd i forhold til prioritering av pasienter/-grupper ved de mest kritiske manglene. Mangelsenteret deltar i et nordisk samarbeid på legemiddelområdet (Nordisk legemiddelforum) som har eksistert siden 2015. Hensikten er at et nordisk samarbeid vil gi større innflytelse på en del av de prosessene som styrer legemiddelmangel og kostnadskontroll, og å arbeide for å få til ensartet håndtering i Norden der det er mulig. Halvårlige møter alternerer mellom de ulike landene.

Det er økte forventninger fra RHF'ene til Mangelsenterets rolle i sykehusenes legemiddelberedskap på nasjonalt nivå i tiden fremover. Det siste året har Mangelsenteret brukt mye tid på dette og deltatt i flere arbeidsgrupper og ulike fora i samhandling med ulike aktører, bl.a. Legemiddelverket og Helsedirektoratet. Denne virksomheten vil øke ytterligere, og dette vil kreve at ressursene tilknyttet Mangelsenteret må styrkes.

Senteret utarbeider sin egen årsrapport som sendes til de fire regionale fagdirektørene innen 1. mars det påfølgende år.

# Årsrapport 2019

## Norges laboratorium for dopinganalyse

Norges laboratorium for dopinganalyse er Norges WADA-akkrediterte laboratorium for dopinganalyse av idrettsprøver og er fra 1.1.2020 også vertslaboratorium for Nordic APMU (Athlete Passport Management Unit).

## Regionale funksjoner

### RELIS (regionalt legemiddelinformasjonscenter) Sør- Øst

RELIS skal bidra til riktig legemiddelbruk gjennom gratis, produsentuavhengig legemiddelinformasjon til helsepersonell og publikum i HSØ regionen. Se nærmere omtale på side 17.

## Undervisning

Avdeling for farmakologi har i 2019 bidratt i undervisning av medisinstudenter, farmasistudenter og annet helsepersonell.

### Utdanning av studenter i medisin og helsefag

- Farmakologisk instituttet har ansvaret for farmakologiundervisningen for medisinstudenter ved UiO. Se avsnitt Seksjon Farmakologisk institutt for mer informasjon.
- RELIS har i 2019 bidratt med ca. 25 timer undervisning til medisin- og farmasistudenter ved Universitetet i Oslo.
- Norges laboratorium for dopinganalyse og Seksjon for klinisk farmakologi Rikshospitalet har deltatt i undervisningen i ulike kurs ved Farmasøytisk institutt, UiO

### Spesialistutdanning

- Klinisk farmakologi: I mars 2019 ble ny LIS-utdanning for alle spesialiteter implementert. For klinisk farmakologi i OUS fantes fra før to avdelinger som var godkjent som utdanningsinstitusjoner, nemlig Avdeling for rettsmedisinske fag (godkjent for deler av utdanningsløpet) og Avdeling for farmakologi (godkjent for hele utdanningsløpet). Det har vært positivt at omlegging til ny LIS-utdanning har sikret et enda tettere samarbeid mellom de to avdelingene og at det har tilrettelagt for bedre rotasjonsordninger for LIS internt i Avdeling for farmakologi. I 2019 opprettet hver avdeling som utfører spesialistutdannelse en utdanningsansvarlig overlege, en rolle som har vært sentral i å koordinere og holde tak i nødvendige endringer i spesialistutdannelsen.
- Norges laboratorium for dopinganalyse bidrar med forelesning om dopinganalyse i Laboratoriekurs i endokrinologi ved Hormonlaboratoriet, for leger i spesialisering.

### Etter- og videreutdanning

RELIS Sør-Øst og Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål, har avholdt et to dagers emnekurs med ca. 65 deltagere.



## Forskning

Forskningen i Avdeling for farmakologi skal gjennom ny kunnskap fremme effektiv, presis og sikker legemiddelbehandling, innovativ legemiddelutvikling, påvisning av rus- og dopingmidler og forskningsbasert undervisning.

Hensikten med avdelingens forskning er å skape ny kunnskap som, på kort eller lang sikt, gir bedre legemiddelbehandling. Forskningen skal legge grunnlag for nye behandlingsprinsipper som både sikter mot utvikling av nye legemidler og mot bedre klinisk bruk av eksisterende legemidler. Å opprettholde og videreutvikle et aktivt forskningsmiljø er en forutsetning for den forskningsbaserte undervisningen vi skal gi våre studenter og for å utdanne nye forskere og undervisere med forskningskompetanse. Et aktivt farmakologisk forskningsmiljø er også en forutsetning for at vi skal kunne yte farmakologiske tjenester og kompetanse på faglig høyt nivå til sykehusets pasienter og våre rekvirenter.

Avdelingen utfører forskning som dekker hele utviklingsløpet av legemidler, og som spenner fra basale til kliniske problemstillinger. Forskningsaktiviteten kan deles inn i følgende hovedområder:

- Identifisering av nye farmakologiske angrepspunkter og legemiddelutvikling
  - Reseptorer, signaloverføring og hjertefarmakologi
  - Nevrofarmakologi – Alzheimers sykdom
  - Immunfarmakologi og lymfocytaktivering mot kreft
  - Spesifikt immunforsvar og homeostase
  - Farmakoterapi – komparative effekter og nye targets
  - Tidligfase legemiddelutprøving
- Persontilpasset medisin
  - Persontilpasset farmakoterapi
  - Farmakoterapi – komparative effekter og nye targets
  - Terapikontroll
- Analyse og toksikologi
  - Analytisk antidopingarbeid
  - Rusmiddelanalyser
  - Legemiddelanalyser
  - Analyse av forgiftningsagens
  - Farmakogenetiske analyser

I tillegg til egeninitiert forskning bidrar avdelingen også med analytisk og farmakologisk forskningsstøtte som samarbeidspartner i prosjekter som ledes av andre, eller på oppdrag fra andre prosjekteiere.



## Forskningsgrupper

### Farmakoterapi - komparative effekter og nye targets

Leder: Marianne Klemp, MD, Dr. med, Førsteamanuensis, Fagmiljøleder

#### Gruppens medlemmer 2019

Monica Aasrum, PhD; Senioringeniør; Avdeling for farmakologi, UiO  
Caroline Ditlev Binde, MD; PhD student; Avdeling for farmakologi, UiO  
Hege Thoresen, MD, PhD; Professor; Farmasøytisk institutt og Avdeling for farmakologi, UiO  
Ingunn Fride Tvette, PhD; Seniorforsker; Norsk Regnesentral  
Tor Skomedal, MD, PhD; Professor emeritus; Avdeling for farmakologi, UiO  
Bent Natvig, PhD; Professor emeritus; Matematisk institutt, UiO  
Jørund Inge Gåsemyr, PhD; Forsker; Matematisk institutt, UiO  
Tone Westergren, Cand.pharm; PhD student; Avdeling for farmakologi, Seksjon RELIS, OUS  
Sigrid Narum, MD, PhD; Avdeling for psykofarmakologi, Diakonhjemmet  
Berit Muan, Cand. pharm, PhD; Avdeling for farmakologi, OUS

#### Forskningsområde

Vi studerer komparative effekter av legemiddelbruk og gruppens forskning dreier seg om å undersøke aktive sammenlikninger av to eller flere legemidler for å analysere kliniske legemiddeleffekter, både nytte og skade. Som dokumentasjonsgrunnlag bruker vi kliniske studier og helseregistre. Gruppen studerer også cellulære mekanismer for å identifisere mulige nye angrepspunkter for medikamentell behandling. Her er vårt hovedfokus på nye targets innenfor kreft og type 2-diabetes.

#### Pågående prosjekter i 2019

##### 1) Legemiddelbruk hos Parkinson pasienter

Parkinsons sykdom er en av de vanligste neurodegenerative sykdommene og rammer hovedsakelig eldre. Idiopatisk Parkinsons syndrom er preget av degenerasjon av de dopaminerge nevronene i substantia nigra som resulterer i dopaminmangel. Dette fører til motorisk funksjonshemning, som skjelving på hendene, stivhet i lemmene og dårlig koordinering som begrenser muligheten til å delta i mange hverdagsaktiviteter. Psykiske symptomer som glemshet, passivitet og depresjon er vanlige, og mange pasienter opplever også søvnproblemer. Farmakologisk behandling av Parkinsons sykdom er symptomatisk siden det ikke foreligger dokumentasjon på et legemiddel som kan bremse sykdomsutviklingen. Legemiddelbehandlinger med levodopa, dopaminagonister (DA) og monoaminoksidase type-B-hemmere (MAO-B) er tilgjengelig og kan brukes alene eller i kombinasjoner. Disse medisinene fungerer alle ved å øke neurotransmitteren dopamin i hjernen.

Internasjonale retningslinjer anbefaler å starte behandling med ett medikament (monoterapi) i den tidlige fasen av Parkinsons sykdom, og senere, når sykdommen utvikler seg, å bruke en kombinasjon av medikamenter (kombinasjonsbehandling). Spørsmålet om hvilken medikamentklasse man starter med er fortsatt åpent. Både MAO-B-hemmere og DA har symptomatisk effekt og kan forlenge tiden før levodopa er nødvendig, men analyser som sammenlikner effektiviteten av disse legemidlene/klassene ved Parkinsons sykdom må etableres bedre.

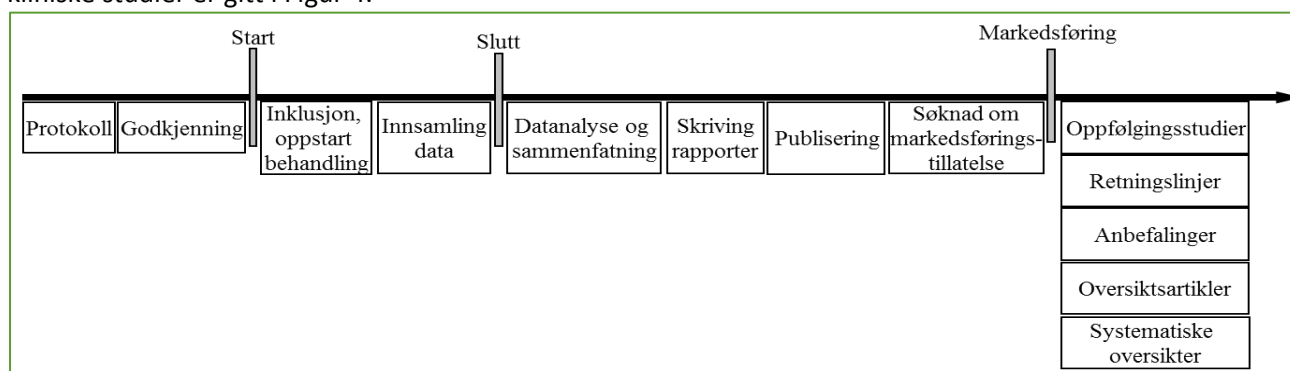
I dette prosjektet har vi som mål å undersøke den kliniske effektiviteten til MAO-B-hemmere og dopaminagonister som brukes til både mono- og kombinasjonsbehandling. Først vil vi utføre en systematisk gjennomgang og nettverksmetaanalyse som oppsummerer dokumentasjonen fra alle publiserte kliniske

studier. For det andre planlegger vi å kombinere to landsdekkende registre (Norsk Reseptdatabase og Norsk Pasientregister) for å følge pasienter som har innløst MAO-B-hemmere og dopaminagonister, enten som

mono- eller kombinasjonsbehandling for å undersøke gjenværende åpne spørsmål angående legemiddelbruk i klinisk praksis. Denne kohortstudien vil gi innsikt i hvordan disse medisinene brukes i Norge, og kombinert med data fra NPR kan vi studere utvikling av komorbiditet og bivirkninger over tid. Spørsmål om hvilken medikamenttype man skal begynne med, hvilken dose man skal bruke, når man skal gjøre en doseopptrapping og når man skal bytte til en annen medikamentklasse, vil bli adressert. I tillegg har vi som mål å fastslå hvilke av behandlingskombinasjonene som forlenger tiden til behandlingssvikt mest og for hvilken pasientgruppe denne effekten er mest uttalt. Til slutt vil vi inkludere modellering av kostnadseffektivitet av forskjellige legemiddelbrukermønstre for å etablere en strategi for å individualisere behandlingen av Parkinsons sykdom ved å optimalisere klinisk nytte, ressursbruk og livskvalitet.

## 2) Kvalitet på bivirkningsrapportering i kliniske studier og konsekvenser for kunnskap og terapianbefalinger

Det er kjent at bivirkningsrapporteringen i mange tilfeller er mangelfull ved publisering av kliniske studier. Dette kan skyldes metodene som er brukt for å avdekke bivirkninger, hvilke bivirkninger som vil kunne oppdages i en studie og på hvilken måte funnene er gjengitt i publikasjonen. Det er begrenset hvilke bivirkninger som kan påvises i kliniske studier før markedsføring av et nytt legemiddel, spesielt når utprøvnings tiden er kort og pasientgrunnet begrenset og selektert. En skjematisk oversikt over gangen i kliniske studier er gitt i Figur 4.



Figur 4. Skjematisk prosess for kliniske studier og godkjenning av legemidler

Behandling med legemidler legger til grunn at pasienten antas å ha nytte av behandlingen uten å løpe en uforholdsmessig stor risiko for å oppleve negative effekter. Randomiserte, kontrollerte kliniske studier er den viktigste kilden til systematiske sammenligninger av bivirkningsrisiko. Det er derfor viktig å undersøke hvordan kliniske studier er utført når det gjelder bivirkningskartlegging, og hvordan disse opplysningene formidles når studien publiseres. Funnene som beskrives i de kliniske studiene vil i lang tid etter markedsføring avgjøre hvordan legemidlet oppfattes og brukes i klinikken. Først etter noen års klinisk bruk vil data fra spontanrapportering, registerundersøkelser og pasientjournaler kunne gi ny dokumentasjon på risikovurderingen av legemidlet. Dårlig kvalitet på bivirkningsdata fra kliniske studier vil kunne ha store konsekvenser for påliteligheten av systematiske gjennomganger og metaanalyser som er sentrale innen evidensbasert medisin. Tradisjonelt har evidensbasert medisin fokusert på effekt av behandlingstiltak, mens det har vært mindre fokus på evidensbasert dokumentasjon for skaderisiko (bivirkninger). Hvis risikoprofilen for et legemiddel ikke er avklart, vil det være en risiko for å oppleve ikke erkjente og potensielt skadelige effekter av legemidlet når det tas i bruk i klinisk praksis. Dessuten kan pasienter, pårørende og klinikere bli forledet til å ta valg de ikke ville gjort hvis de var fullt ut informert om både nytte og risiko.

Prosjektet vil undersøke hvordan bivirkninger rapporteres i kliniske studier, hvordan systematiske oversikt/metaanalyser gjengir opplysninger om bivirkninger og hvordan bivirkningsrapporteringen i kliniske studier blir grunnlag for terapianbefalinger og behandlingsretningslinjer.

### 3) Cellulære mekanismer som mulige angrepspunkter for medikamentell behandling av kreft og type 2-diabetes.

Prosjektet omfatter kartlegging av cellulære signalmekanismer som angrepspunkt for ny medikamentell behandling av kreft. I tillegg studeres cellulære mekanismer for insulinresistens i skjelettmuskelceller og hvordan disse mekanismene kan påvirkes – blant annet av potensielle legemidler som modulerer metabolske kjernereseptorer og ved trening.

Deler av prosjektet gjennomføres i samarbeid med Muskelforskningsgruppen ved Farmasøytisk Institutt, MN-fakultetet, UiO.

### Persontilpasset farmakoterapi (Precision Pharmacotherapy)

Leder: Stein Bergan, MScPharm, PhD, Professor II

#### Gruppens medlemmer i 2019

Nils Tore Vethe, MScPharm, PhD; Seksjonsleder; Avdeling for farmakologi, OUS

Anders Andersen, BScChem; Overingeniør; Avdeling for farmakologi, OUS

Kristin Nordal, MD; Overlege; Avdeling for farmakologi, OUS

Silja Skogstad Tuv, MD; Overlege; Avdeling for farmakologi, OUS

Anja C. Svarstad, PhD; Molekylærbiolog; Avdeling for farmakologi, OUS

Ragnhild Heier Skauby, MD; Overlege/PhD student; Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS

Rolf A. Klaasen, MScPharm; PhD student; Department of Pharmacology, OUS

Samtlige medlemmer i gruppen har forskning kun som en del av sine arbeidsoppgaver; for samtlige er det forpliktelser i laboratoriets kliniske rutinevirksomhet som utgjør største del av det daglige arbeidet.

#### Temaer for gruppens forskning

Fellesnevneren for forskningen i denne gruppen er, som navnet sier, persontilpasset farmakoterapi. Det betyr utvikling og utprøving av metoder for å finne det best egnede legemiddel for hver enkelt pasient og å tilpasse doseringen individuelt, slik at hver enkelt pasient får optimal behandling ut fra sine forutsetninger. De områdene som denne gruppen konsentrerer seg om er organtransplantasjon og stamcelletransplantasjon, behandling av utvalgte kreftformer, kolesterolsenkende behandling samt betydningen av farmakogenetiske faktorer på tvers av ulike legemidler. I tillegg yter vi også vesentlige bidrag til andres forskning på flere områder.

Publikasjonslisten for 2019 utgjør 14 artikler i fagfelleverderte tidsskrifter.

#### Pågående prosjekter i 2019

- Immundempende behandling ved transplantasjon
  - Takrolimus: Analyse i små volum (mikroprøvetaking, se nedenfor); analyse av mengden spesifikt i immunceller, det vil si der legemidlet skal virke; sammenligning av konsentrasjon i blodet på dagtid og natt.
  - Mykofenolat, analyse av biomarkører: Substanser eller effekter som kan si mer om den i virkningen er adekvat og dermed om doseringen er optimal.
  - Prednisolon: Videre undersøkelser av forholdet mellom prednisolon og prednison samt detaljerte målinger av eksponeringen hos nyretransplanterte gjennom døgnet.
  - Belatacept: Utviklet analysemetode anvendt hos nyretransplanterte. Samarbeid med Bolstad & Warren, OUS samt Hesselink, Baan og van Gelder ved Erasmus MC, Rotterdam.

# Årsrapport 2019

- Busulfan ved stamcelletransplantasjon: Ny og forbedret analysemetode gjør tilpasningen av dose enda mer presis.
- Kreftbehandling
  - Blodkreft (myelomatose): Samarbeidsprosjekt med Myelomatosesenteret om farmakogenetiske undersøkelser kan forklare variasjon i respons og bivirkninger mellom pasienter.
  - Kreft hos barn: Studie under planlegging med tanke på muligheter for bedre tilpasset dosering ved forskjellige kreftformer (Samarbeid med Barneklubben og Avd. for medisinsk genetikk).
- Kolesterolenkende behandling
  - Bivirkninger og etterlevelse. Hvor hyppige er muskelbivirkninger forårsaket av kolesterolenkende medisin som statiner og hvordan påvirker det behandlingen og effekten på kolesterol og beskyttelsen mot hjerte-kar-sykdom? Studie av virkningsmekanismer. Samarbeid med Norwegian Coronary Study (NOR-COR; Munkhaugen et al, Vestre Viken).
- Hjemmeprøvetaking; prøver fra en bloddråpe
  - Prøvd ut kommersielt produkt 'Mitra-tip' for takrolimus, videreutvikles.
- Nyrefunksjonsmåling
  - Utforsker mulighet for mer presis bestemmelse av joheksol-basert GFR ved bruk av popPK-modellering.
- Farmakogenetikk
  - Betydningen av farmakogenetiske varianter utforskes i flere av eksisterende og kommende prosjekt som er listet ovenfor. Seksjonen har fått bevilget midler til analyseinstrument ('MassArray') som åpner mulighetene for farmakogenetikk som egen forskning og som viktig bidrag til andres prosjekter.
- Farmakometri
  - Bruken av farmakometri (modellering) øker både i klinisk rutine og forskning. For flere av de nevnte prosjektene vil dette inngå som et verktøy, i tillegg til at vi tar initiativ for å øke den generelle egenkompetanse for dette.
- Andre prosjekter
  - Analysemetode for JAK- og TK-hemmere (janus kinase og tyrosinkinase) samt kliniske studier for disse er under utvikling og planlegging. Samarbeid med Revmatologer, Diakonhjemmet mfl.
  - Lidokain, infusjoner ved peri- og postoperativ smertebehandling; prosjektet er ikke avsluttet.

## Organisasjoner, verv

- IATDMCT (the International Association of TDM and Clinical Toxicology): Immunosuppressive Drugs Committee; Chair (2019-2021) S. Bergan; member N.T. Vethe  
Working group on biomarkers in transplantation (BWG); member S. Bergan
- Editorial board 'Therapeutic Drug Monitoring': N.T. Vethe, S. Bergan  
Associate editor 'European Journal of Hospital Pharmacy': S. Bergan
- IATDMCT til Oslo 2023: En lokal komite ledet av S. Bergan har etter flere års forsøk oppnådd å få den internasjonale kongressen for TDM og klinisk toksikologi til Oslo i 2023

## Analytisk antidopingarbeid

Leder: Yvette Dehnes, PhD, Seksjonsleder, Avdeling for farmakologi, OUS

I henhold til World Anti-Doping Agency's (WADA) regelverk skal våre forskningsaktiviteter (minst 7 % av vår totalaktivitet) være knyttet til å fremme antidopingarbeidet, nasjonalt og internasjonalt.

Seksjonen hadde i 2019 en person i et engasjement dedikert til forskning. Forskningsarbeid utover dette ble utført av de faglig ansvarlige, studenter eller ingeniører i seksjonen. Forskningsgruppen hadde syv medlemmer.

Aktuelle forskningsområder er etablering av nye analysemetoder for å avsløre misbruk av forbudte stoffer og metoder, utvikling av ny analyseteknologi og farmakologiske egenskaper av dopingmidler.

Bidragstyttere til vår forskningsaktivitet er PCC, Kulturdepartementet, Antidoping Danmark, Antidoping Norge og WADA.

## Pågående prosjekter i 2019

- Industrial PhD-thesis (Sara Solheim): Improving time-and cost-efficiency in doping analysis. / Dried Blood Spots (DBS) - a cost-effective matrix for doping control and analysis? (Collaboration with N. Nordsborg, University of Copenhagen and J. Mørkeberg, Anti-Doping Denmark).
- New fast screening method for EPO (collaboration with Asker Hundeklubb).
- "Inter-laboratory validation of biotinylated clone AE7A5 EPO-antibodies for single blotting of urine and blood samples". Et EPO Working Group samarbeidsprosjekt (6 laboratorier) hvor NLD er prosjektleder.
- Mastergradsprosjekt med OsloMet: "Effect of testosterone administration on IGF-1 and PIIINP".
- ERASMUS-studentprosjekt: "Excretion of cortisone and cortisol in urine after exercise, after application of 17-butyrate hydrocortisone cream." Sideprosjekt til et samarbeid med M. Hostrup, Universitetet i København.
- Effect and detection of Tramadol (collaboration with N. Nordsborg, University of Copenhagen).
- Transfer of Protocol for Detection of Autologous Blood Transfusion (Collaboration with C. Malm and ProTest Diagnostics Sweden).
- Physiological and psychological effects of doping with CERA (Collaboration with Hjelle and Fredriksen, Kristiania Høyskole).

## Reseptorer, signaloverføring og hjertefarmakologi

Leder: Finn Olav Levy, dr. med., professor; Avdeling for farmakologi, UiO/OUS

### Gruppens medlemmer i 2019

Tor Skomedal, dr. med.; Professor emeritus; Farmakologisk institutt, UiO

Jan-Bjørn Osnes, dr. med.; Professor emeritus; Farmakologisk institutt, UiO

Kurt Krobert, PhD; Forsker; Farmakologisk institutt, UiO

Kjetil Wessel Andressen, cand. pharm., PhD; Førsteamanuensis; Farmakologisk institutt, UiO

Lise Román Moltzau, cand. pharm., PhD; Forsker; Farmakologisk institutt, UiO

Bernadin Ndongson Dongmo, PhD; Postdoc; Farmakologisk institutt, UiO

Andrea H. Ulsund, cand. med.; doktorgradsstipendiat; Nasjonalforeningen for folkehelsen; Farmakologisk institutt, UiO

Marie-Victoire Cosson, MSc; doktorgradsstipendiat; Nasjonalforeningen for folkehelsen; Farmakologisk institutt, UiO

Gaia Calamera, MSc; doktorgradsstipendiat; Avdeling for farmakologi, OUS

Henriette Andresen, MSc pharm; doktorgradsstipendiat; Nasjonalforeningen for folkehelsen; Farmakologisk institutt, UiO

Dulasi Arunthavarajah, MSc; doktorgradsstipendiat; Nasjonalforeningen for folkehelsen; Farmakologisk institutt, UiO

Iwona Gutowska Schiander, MSc; Senioringeniør; Farmakologisk institutt, UiO

Vladimir N. Martinov, PhD; Overingeniør; Farmakologisk institutt, UiO

Kristin Nordskogen Smeby, MSc; Avdelingsingeniør; Farmakologisk institutt, UiO

### Forskningsområde

Mekanismer for reseptor-mediert signaloverføring i normale og sviktende hjerter. Ny behandling av hjertesvikt. Molekylære egenskaper for serotoninreseptorer.

## Mål

- Øke vår forståelse av reseptor-mediert signaloverføring i normale og sviktende hjerter
- Finne nye prinsipper for farmakologisk behandling av hjertesvikt
- Øke vår forståelse av molekylær funksjon og farmakologisk betydning av serotoninreseptorer

## Pågående prosjekter i 2019

- Signalmekanismer som regulerer kontraksjonsevne i normale og sviktende hjerter
- Kompartimentalisering av reseptor-mediert syklisk AMP og syklisk GMP-signalering i normale og sviktende hjerter og betydning for behandling av hjertesvikt
- Serotoninreseptorer og reseptorer for natriuretiske peptider som nye behandlingsmål ved hjertesvikt og hypertensjon
- Genterapi med fosfodiesteraser som behandling ved hjertesvikt
- Ny strategi for behandling av hjertesvikt med bevart ejsjonsfraksjon
- Ny forståelse av reseptorfunksjon: Funksjonell selektivitet og reseptor-G-proteininteraksjon

## Kort beskrivelse av prosjekter i 2019

Forekomsten av kronisk hjertesvikt øker, bl.a. pga. økt levealder og at flere overlever akutt hjertesykdom. Pasienter med hjertesvikt har høy sykkelighet og økt dødelighet. Utvikling av nye behandlingsformer krever økt forståelse av mekanismene for hjertefunksjon i normale og sviktende hjerter og for utvikling av hjertesvikt. Flere reseptorsystemer (f.eks. beta-adrenerge reseptorer ( $\beta$ AR) og 5-HT<sub>4</sub> serotoninreseptorer) øker hjertets kontraksjonsevne via signalmolekylet syklisk AMP (cAMP). Dette er en energikrevende mekanisme som viser seg uheldig ved hjertesvikt. Behandling med betablokkere for å blokkere hjertets betareseptorer er derfor viktig ved hjertesvikt. Ny innsikt kan avsløre nye metoder for å redusere slik uheldig stimulering av hjertet. Samtidig kan forståelse av andre signalmekanismer i hjertet avsløre nye metoder for å bedre hjertefunksjonen ved hjertesvikt. Ny forståelse av reseptorfunksjon kan også få stor betydning for forståelse og behandling av andre sykdommer.

## Nye behandlingsmål ved hjertesvikt med forstørret hjerte

En hovedtype av hjertesvikt kalles systolisk hjertesvikt eller hjertesvikt med redusert ejsjonsfraksjon. Pasientene får da etter hvert et stort hjerte med tynne vegger som gir dårlig kontraksjonskraft og pumper dårlig. Moderne farmakologisk behandling motvirker de uhenksomme, biologiske forandringene ved kronisk hjertesvikt, og bedrer livskvalitet og leveutsikter. Vi har tidligere funnet induksjon av en 5-HT<sub>4</sub>-reseptor-mediert inotrop effekt av serotonin i hjertets ventrikler ved post-infarkt hjertesvikt hos rotter, foreslått at dette kan være en uheldig kompensasjonsmekanisme og vist at blokade av disse reseptorene, som har mange likheter med beta-adrenerge reseptorer (beta-AR), kan være gunstig ved hjertesvikt, både hos rotter og mennesker. 5-HT<sub>4</sub>-reseptorene virker mer effektivt og tettere koblet til regulering av kontraktilitet enn beta-AR og spesielt EP prostaglandinreseptorer. I studier av dette fant vi en ny interaksjon mellom syklisk AMP (cAMP)- og syklisk GMP (cGMP)-signalveiene i hjertet, der cGMP i noen tilfeller kan øke cAMP-effektene ved å motvirke cAMP-nedbrytning. Syklisk GMP dannes bl.a. ved stimulering med natriuretiske peptider (NPer), som i de senere årene har fått stor oppmerksomhet som mulig hjertesviktbehandling ettersom de har gunstige effekter som bl.a. diurese, natriurese og vasodilatasjon. De direkte effektene på hjertet har derimot ikke vært like grundig studert. Selv om to forskjellige reseptorer for natriuretiske peptider (NPR-A og NPR-B) begge øker cGMP var det bare en av reseptorene som påvirket lusitrop respons (avslapning av hjertet) og bidro til økt cAMP-effekt i form av økt beta-AR-mediert inotrop og lusitrop respons. I dette prosjektet kartlegger vi mekanismen for dette ved studier av hvordan cAMP- og cGMP-økningene er kompartimentalisert i hjerteceller stimulert via de forskjellige reseptorene. Vi kartlegger likheter og forskjeller mellom cAMP-mediert signalering fra 5-HT<sub>4</sub>-reseptorer, beta-reseptorer og EP prostaglandinreseptorer mht. kompartimentalisering av cAMP. Vi undersøker effekter av natriuretiske peptider (ANP, BNP, CNP) i normale og sviktende hjerter mhp. reseptorer, signalmekanismer, funksjonelle

effekter og mulige kliniske implikasjoner av interaksjon mellom cGMP- og cAMP-signalsystemene. Et mål er å utvikle nye småmolekylære reseptorblokkere som mulig ny behandling ved systolisk hjertesvikt.

Forskningen vil bedre vår forståelse av hvordan sviktende hjerter reguleres og kan lede til helt ny behandling ved kronisk hjertesvikt.

**Betydning av det hemmende G-proteinet Gi ved hjertesvikt: Mulig nytt behandlingsmål**

Ved hjertesvikt er det velkjent at hjertet viser redusert kontraktil respons til aktivering av beta-AR. Gjeldende oppfatning har vært at økt aktivitet av G-proteinet Gi bidrar til den reduserte responsen i sviktende hjerter. I motsetning til dette har vi funnet en reduksjon i Gi sin evne til å motvirke reseptor-mediert stimulering av adenylylsyklase (AC, som danner cAMP) ved hjertesvikt. Spesielt fant vi at hemming av Gi-aktivitet (med pertussis-toxin, PTX) kan forsterke og potensere effekten av beta-AR-stimulering på økning av kontraksjonsevne, men at dette var annerledes i sviktende hjerter, og at Gi ser ut til å ha effekter utover de hittil kjente, bl.a. ved å virke som en tonisk brems på AC-aktivitet. Således kan Gi ha avgjørende betydning for å bestemme balansen mellom reseptorsystemer som stimulerer (beta-AR) og hemmer (muskarin-reseptorer) AC og derigjennom kontraksjonsevne. Siden den primære funksjonen til Gi i denne sammenheng er å motvirke beta-adrenerge effekter (gunstig ved hjertesvikt) vil en slik reduksjon av Gi-aktivitet være ugunstig ved hjertesvikt. I dette prosjektet utdyper vi forståelsen av endringene i Gi-funksjon i sviktende hjerter, bl.a. i hvilken grad slik konstant Gi-aktivitet og spesifikke subtyper av AC bidrar til kompartmentalisering av signalveien fra reseptor til økning av kontraksjonsevne, som gjør at noen reseptorer gir liten og noen stor effekt ved tilsynelatende like sterk aktivering av samme signalvei. Bedret funksjon av Gi vil kunne redusere den skadelige effekten av stimulering av beta-AR og kan potensielt danne basis for ny behandling ved hjertesvikt. Forskningen vil øke kunnskapen om hvordan effekten av katekolaminer på hjertets kontraksjonsevne reguleres og hvordan dette endres ved hjertesvikt. Dette vil øke forståelsen av Gi-effekter ved hjertesvikt og kan på lang sikt bidra til å kunne utvikle nye og bedre legemidler til bruk ved hjertesvikt.

**Nye behandlingsmål ved hjertesvikt uten forstørret hjerte**

En annen hovedtype av hjertesvikt kalles hjertesvikt med bevart («preserved») ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Ved slik hjertesvikt er hjerteventrikkelen ikke dilatert (forstørret, som ved HFrEF), men den er stivere (mindre ettergivelig) og til tross for økt fyllingstrykk går minuttvolumet etterhvert ned. Det er gjennomført færre kliniske studier for HFpEF, og eksisterende medikamentell behandling som virker ved HFrEF har liten eller ingen effekt på overlevelse i disse pasientene. Det er derfor et behov for mer kunnskap om HFpEF og å utvikle nye angrepspunkter for medikamentell behandling av disse pasientene. Sykdommen er hyppigere blant eldre og kvinner, og risikoen øker ved høyt blodtrykk, overvekt og type 2-diabetes. Stivheten i hjertet kan komme av endringer i ekstracellulærsubstans og endret elastisitet i hjertemuskelcellene. Proteinet titin er spesielt viktig for elastisitet og passiv tensjon i hjertemuskelcellene. Det er tidligere vist in vitro at proteinkinasene PKA og PKG kan fosforylere titin og gjøre proteinet mer elastisk. Aktivering av disse proteinkinasene i HFpEF-pasienter kan bidra til redusert passiv tensjon i kardiomyocytter og kan bidra til økt fylling under hjertets fyllingsfase og dermed redusere hjertesvikten. I dette prosjektet kartlegger vi hvilke reseptorer som fører til PKA- og PKG-mediert fosforylering av titin, og om slik fosforylering fører til redusert passiv tensjon i hjertemuskelceller og i hjertet som helhet. Vi etablerer en rottemodell for HFpEF og vil benytte denne i studier av stivhet i hjertet og mulig behandling av slik hjertesvikt. Forskningen vil øke forståelsen av HFpEF og kan bidra til å utvikle nye angrepspunkt for medikamentell behandling.





## Nevrofarmakologi – Alzheimers sykdom

Leder: Lars Nilsson, MScPharm, PhD, Professor; Avdeling for farmakologi, UiO/OUS

### Gruppens medlemmer i 2019

Kristi Henjum, MScPharm, PhD student (PhD 14/6-2019); Avdeling for farmakologi, OUS

Vibeke Årskog, MSc, Senioringeniør, Avdeling for Farmakologi, UiO

Sandra Kuehn, Postdoktor, Avdeling for farmakologi, UiO

Brage Milch Johannessen, Avdelingsingeniør; Avdeling for farmakologi og IBV, UiO

Petter Skauen Ranum, Masterstudent; Avdeling for farmakologi og IBV, UiO

### Forskningsområde

Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer

### Mål

Å studere patogenesen i Alzheimers sykdom og identifisere nye sykdomsmekanismer for behandling og diagnostikk.

### Pågående prosjekter i 2019

#### TREM2s rolle og terapeutisk potensial i regulering av medfødt immunitet

Genetiske studier, samt RNA-sekvensering og genetisk nettverksanalyser av hjernevev fra pasienter med Alzheimers sykdom (AD) antyder at mikroglia og medfødt immunitet spiller en avgjørende rolle i patogenesen. Den sterkeste mikrogliale risikofaktoren er TREM2 som koder for en cellemembran reseptor. Vi har utviklet en ELISA som detekterer løselig TREM2 i pasientprøver av cerebrospinalvæske, som et indirekte mål på mikroglial aktivitet og TREM2-syntese i hjernen. I løpet av 2019 har vi, i samarbeid med Prof. Tormod Fladby, vist at sTREM2 øker allerede i en tidlig pre-symptomatisk fase av AD, såkalt subjektiv kognitiv svikt. Vi tolket dette som en tidlig forsvarsmekanisme med mikroglial aktivering som en respons på aggregering og avleiring av amyloid-beta i hjernen (Nordengen et al., J. Neuroinflammation, 2019). I en annen studie, i samarbeid med Dr. Leiv Otto Watne og Prof. Anders Fjell, fant vi at økt CSF-TREM2 nivå forutså temporallappsatrofi i hjernen hos aldrende individer uten kognitiv svikt. Funnet var antageligvis knyttet til aldersrelatert tauopati (Halass et al., Cerebral cortex, 2019). Vi har også screenet og funnet småmolekylære forbindelser som aktiverer human TREM2-reseptor og vi undersøker nå de farmakologiske og toksikologiske effektene av disse i sykdomsmodeller. I samarbeid med Prof. Fladby and Assoc Prof. Reidun Torp, har vi utviklet verktøy og undersøkt metoder for måling av fagocytose og degradering av A $\beta$ -aggregater i mikroglia. Målet for studien var å undersøke mikroglias rolle i A $\beta$ -degradering i patogenesen men også det diagnostiske potensialet for måling av nivåene av de ulike A $\beta$ -degraderingsproduktene (Henjum et al., innsendt manuskript).

#### Betydning av ekstracellulær matriks for dannelse av amyloid-beta

Akkumulering og avleiring av amyloid-beta peptider i hjernen er karakteristisk for Alzheimers sykdom. Avleiringene inneholder også flere bestanddeler enn amyloid-beta, men deres rolle i patogenesen har vært uklar. Heparansulfat proteoglykaner (HSPG) er en av bestanddelene i senile plakk i AD og HSPG finnes også i avleiringer hos pasienter med systemisk amyloidose, som er bygget av andre proteiner. HSPG er et glykoprotein som består av store polysakkarider, heparansulfat proteoglykaner (HSPG), kovalent bundet til ulike proteinkjerner. På grunn av mangel på transgene musemodeller med skreddersydde modifiseringer av HSPG-struktur har det ikke vært mulig å teste om observasjoner in vitro er patofysiologisk relevante. Det har f.eks. ikke vært mulig å studere årsak-virkning i hjernen ved å introdusere genetiske varianter.

Vi har benyttet en unik transgen musemodell som danner ekstra mye heparanase (hep) og viser strukturelle endringer i HSPG med forkortede sulfaterte sidekjerder. Disse musene ble krysset med amyloid-beta dannende transgene mus (tg-Swe). I løpet av de siste årene har vi avsluttet en studie utført av en tidligere PhD student, Charlotte Jendresen. Vi fant at dobbeltransgene mus (Hep/tg-Swe) hadde færre A $\beta$ -avleiringer og en defekt mekanisme for fjerning av A $\beta$  etter systemisk administrasjon av pro-inflammatorisk LPS-stimuli. Denne defekten ble assosiert med en svekket respons med redusert frisetting av visse cytokiner/chemokiner som følge av amyloid-beta i hjernen. Vi konkluderte med at LPS-indusert A $\beta$ -clearance er avhengig av HSPG-strukturer i en AD musemodell (Jendresen et al., Scientific Reports, 2019). I pågående studier undersøker vi om det finnes en potensiell sammenheng mellom HSPG-struktur og amyloid seeding f.eks. ved å undersøke forskjeller i patologi ved å injisere amyloid-innholdende hjerneekstrakt fra A $\beta$ PP transgene mus (tg-Swe). Prosjektet utføres i samarbeid med Prof. Jin-Ping Li ved Uppsala Universitetet, Sverige.

## Terapikontroll av legemidler

Leder: Mimi Stokke Opdal, MD, PhD; Overlege, førsteamanuensis; Avdeling for farmakologi, OUS/UiO

### Gruppens medlemmer i 2019 på Ullevål:

Mimi Stokke Opdal, MD, PhD; leder

Peter Krajci, MD, PhD, Medisinsk faglig rådgiver; Klinikk psykisk helse og avhengighet, OUS

Lill Dannevig Müller, MSc, PhD; Overingeniør; Avdeling for farmakologi, OUS

Stine Rognstad, MD, PhD-kandidat, Norges forskningsråd; Hjertemedisinsk avdeling/Avdeling for farmakologi, OUS

Ansatte ved Seksjon for klinisk farmakologi, Ullevål

Assosierte medlemmer:

Stine M Havig, MD; Avdeling for rettsmedisinske fag, OUS

Knut Gjesdal, Professor emeritus, MD, PhD; UiO

Camilla Lund Sjøraas, MD, PhD; LIS; Lungemedisinsk avdeling/hjertemedisinsk avdeling, OUS

Aud Høieggen, MD, PhD; Overlege, førsteamanuensis, Nyremedisinsk avdeling OUS/UiO

### Gruppens medlemmer i 2019 på SSE:

Cecilie Landmark Johannessen, MSc. Pharm, PhD ; Professor; OsloMet/Avdeling for farmakologi, OUS; leder

Margrete Larsen Burns, MD, PhD; Seksjonsleder; Avdeling for farmakologi, OUS

Svein Ivar Johannessen, MSc, PhD; Forsker emeritus; Avdeling for farmakologi, OUS

André Gottås, MSc, PhD; overingeniør; Avdeling for farmakologi, OUS

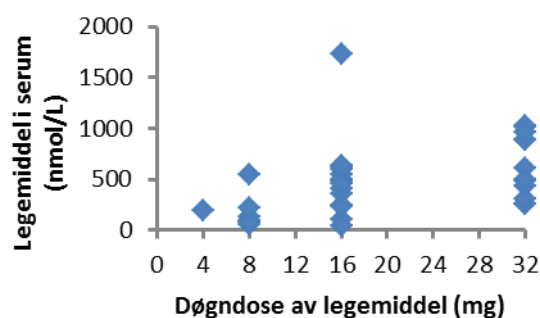
Assosierte medlemmer:

Samarbeidspartnere på SSE, nasjonale og internasjonale

## Mål

Målet med legemiddelbehandling er å oppnå best mulig effekt og fravær av bivirkninger av legemidlet hos den enkelte pasient.

Klinisk farmakologi er studiet av omsetning (evnen til å absorbere, distribuere, metabolisere og utskille legemidler) og virkning av legemidler på menneskekroppen. Den samme dosen av et legemiddel gitt til forskjellige pasienter kan gi opphav til variasjon i



serumkonsentrasjon og dermed også i klinisk effekt. Det er ofte en lovmessig sammenheng mellom serumkonsentrasjonen av et legemiddel og legemiddelresponsen. Måling av serumkonsentrasjon kan derfor anvendes i terapikontroll av legemidler. Ulike genvarianter som koder for proteiner av betydning for metabolisme, transport og effekt av legemidler kan forklare noe av forskjellene i serumkonsentrasjon.

Forskergruppene arbeider med optimalisering av legemiddelbehandling ved bruk av terapikontroll (serumkonsentrasjonsmålinger), farmakogenetiske analyser og effektmål (for eksempel blodtrykksmåling, QTc-måling og bivirkningsregistreringer).

## Pågående prosjekter i 2019

- Målinger av serum-metadon konsentrasjon og korrigert QT-tid før og etter bytte fra R, S-metadon til R-metadon hos LAR-pasienter (Ullevål)
- Målinger av serumkonsentrasjoner av blodtrykksenkende legemidler og blodtrykk hos pasienter som behandles for hypertensjon (Ullevål)
- Terapikontroll av antiepileptika for ulike pasientgrupper, med studier av farmakokinetisk variabilitet, i tillegg til studier for å koble dette sammen med effekt og tolerabilitet for optimalisert behandling og bedre pasientsikkerhet (SSE).

## Tidligfase legemiddelutprøving

Leder: Hasse K. Zaré, MD, PhD; Seksjonsleder, Avdeling for farmakologi, OUS

## Gruppens medlemmer i 2019

Per Wiik Johansen, MD, PhD; Seksjonsleder/overlege, Avdeling for farmakologi, OUS

Gunn Marit Traaen, MD, PhD Student, OUS

Kaja Knudsen Bergo, MD, PhD Student; OUS/UIO

Ida Robertsen, MScPharm, PhD; Førsteamanuensis; Farmasøytisk institutt, UiO

Kine Eide Kvitne, MSc; PhD Student; UiO, OUS

Kristin Sandnes, MPhil; Studiekoordinator/Studiesykepleier; Avdeling for farmakologi, OUS

Cristell Melby Magnussen, BIS; Studiesykepleier; Avdeling for farmakologi, OUS

Merete Larsen Bjerke, BIS; Studiesykepleier; Avdeling for farmakologi, OUS

May Ellen Lauritsen, BF; Bioingeniør, Avdeling for farmakologi, OUS

## Forskningsområde

Kliniske tidligfase legemiddelstudier, der effekt, tolerabilitet, sikkerhet, farmakokinetikk og «drug performance» studeres.

## Mål

Bistå med å skape optimale farmakologiske behandlingsmuligheter for våre pasientgrupper basert på tverrfaglige kliniske studier

## Pågående studier i 2019

### LidoPop

Vi utfører en omfattende farmakokinetisk undersøkelse av lidokaininfusjon over tid (opptil 5 dager) for å belyse sikkerheten og effekten av en langvarig intravenøs lidokaininfusjon i pasienter som gjennomgår store kirurgiske inngrep (mage-tarm/thoraks). I denne studien vil vi utvikle en farmakokinetisk populasjonsmodell for lidokain og metabolitten MEGX for å individtilpasse doseringen av intravenøs lidokaininfusjon når den gis over lengre tid. Det overordnede målet for hele prosjektet (to studier) er å forbedre den postoperative smertebehandlingen hos pasienter som gjennomgår store kirurgiske inngrep.

## HEMMER-Studien

Både den renale- og den ikke-renale eliminasjonen av legemidler har vist seg å være redusert hos pasienter med kronisk alvorlig nyresykdom (grad 3 og høyere). Tilgjengelige data indikerer et redusert uttrykk av legemiddelmetaboliserende enzymer i uremisk tilstand. Lite er imidlertid kjent om det også er en direkte hemmende effekt av uremiske toksiske stoffer på disse enzymene. Målet med HEMMER-studien var å undersøke den akutte effekten av hemodialyse på CYP3A-aktiviteten hos pasienter med kronisk nyresykdom. Studien er gjennomført og manuskript fra studien er nå til review hos tidsskriftet *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

## Substituering av R, S-metadon med R-metadon hos pasienter med metadon vedlikeholdsbehandling med kjent forlenget QT-tid

Omtrent halvparten av opiatavhengige norske pasienter behandles med racemisk metadon eller (R, S) - metadon. Det har vist seg at dette racemiske metadonet kan påvirke hjerterytmen med lengre QTc-tid. Hensikten med denne studien er å kartlegge endringer i QTc-tid ved overgang fra (R, S) metadon til R-metadon hos pasienter med kjent lengre QTc-tid. Hypotesen er at medikamentskifte fra (R, S) metadon til (R) metadon resulterer i en reduksjon i QTc-tid. Pasientinkludering er avsluttet.

## Optimal håndtering av pasienter med atrieflimmer (AF)

Kardiovaskulære sykdommer er fortsatt assosiert med høy sykkelighet og dødelighet. Mange pasienter med kardiovaskulære sykdommer har kronisk søvnapné (SA). SA har dyp virkning på flere fysiologiske og biokjemiske forringelser på grunn av nattlig oksygenesaturasjon og hyperapnia. Den generelle hypotesen i denne studien er at det er en tett sammenheng mellom paroksysmal atrieflimmer (PAF) og søvnapné (SA) og at behandling av SA vil redusere den generelle belastningen av AF, samt redusere tilbakefallsraten av AF etter ablasjon.

## CyPed-studien

Dosering av legemidler til barn er en utfordring. I barneårene skjer det store fysiologiske endringer som ikke lineært kan relateres til vekt. Legemidler til barn kan dermed nødvendigvis ikke doseres kun ved vektskalering. En viktig faktor som kan forklare variabilitet i CYP3A-aktivitet er alder. Siden dosering basert på kroppsvekt er uegnet, er en bedre forståelse av CYP3A fenotype i barn viktig for fremtidige doseringsretningslinjer. I denne studien undersøker vi hvordan legemidlet midazolam metaboliseres hos barn i ulike aldre som får behandling med midazolam på intensivavdelingen.

## Immunfarmakologi og lymfocytaktivering mot kreft

Leder: Marit Inngjerdingen, PhD; Professor; Avdeling for farmakologi, UiO/OUS

## Gruppens medlemmer i 2019

Amanda Sudworth, ingeniør; Avdeling for farmakologi, UiO

Filip Segers, Postdoktor; Avdeling for farmakologi, OUS

Miriam A. Larsen, Masterstudent, UiO

Eva Sørensen, Masterstudent, UiO

## Forskningsområder

- NK-celler og "innate lymphoid" celler, og deres funksjon i kreftutvikling og etter benmargstransplantasjon.
- Exosomer som biomarkører for pediatrik akutt leukemi
- Exosomer i kreftterapi
- Identifisering av nye legemidler fra nordiske medisinerplanter

## Pågående prosjekter i 2019

### “Innate lymphoid cells” (ILC) i graft-versus-host disease (GvHD)

Vi har i 2019 arbeidet med å ferdigstille kartlegging av ILC i rotte, funksjonelt og fenotypisk (proteinnivå og på RNA-nivå med «single cell» sekvensering). Vi har også arbeidet med å kartlegge hvordan ILC påvirkes etter beinmargstransplantasjon, og hvordan de ev. bidrar eller beskytter ift utvikling av GvHD. Dette prosjektet er støttet av Forskningsrådet (FRIPRO).

### Exosomer som biomarkører for pediatrik akutt leukemi

Exosomer er små vesikler som skilles ut fra de fleste celler i kroppen vår. Vi har et prosjekt hvor vi har studert om exosomer kan benyttes som biomarkør for å predikere tilbakefall av leukemi, og har isolert og kvantifisert exosomer ved diagnosetidspunkt og under behandlingsløpet. Vi har også gjort fenotypisk karakterisering av exosomene. Dette er et pågående masterprosjekt.

### Exosomer som i kreftterapi

Vi startet i 2019 et prosjekt for å studere om exosomer isolert fra NK-celler (kroppens drapsceller mot kreftceller) kan benyttes terapeutisk. Vi har arbeidet med å etablere protokoller for å aktivere og høste exosomer fra NK-celler (både primære og cellelinjer), og har testet NK-deriverte exosomer både mot kreftcellelinjer i standard 2D cellekultur og i form av sferoider. Vi har funnet at NK-deriverte exosomer har potensiale til å drepe kreftceller. Dette er et pågående masterprosjekt.

### Identifisering av nye legemidler fra nordiske medisinerplanter

Vi startet sent i 2019 et prosjekt finansiert av UiO Life:Science konvergensmiljø, hvor vi skal kartlegge nye forbindelser isolert fra utvalgte nordiske medisinerplanter for å finne nye legemidler som kan modulere mikrobiota/immunsystemet i tarmen.

### Spesifikt immunforsvar og homeostase

Leder: Jan Terje Andersen, PhD; førsteamanuensis; UiO/OUS

### Gruppens medlemmer i 2019

Stian Foss, PhD, forsker, UiO  
Algirdas Grevys, postdoktor, OUS  
Kine Marita Knudsen Sand, PhD, postdoktor, UiO  
Malin Bern, PhD, forsker, OUS  
Jeannette Nilsen, postdoktor, OUS  
Aina Anthi, doktorgradsstudent, UiO/OUS  
Sopisa Benjakul, doktorgradsstudent, UiO/OUS  
Kristin Hovden Aaen, doktorgradsstudent, UiO  
Simone Mester, doktorgradsstudent, UiO/OUH  
Torleif Gjødberg Tollefsrud, doktorgradsstudent, UiO/OUH  
Heidrun E. Lode, doktorgradsstudent, UiO/OUH  
Anette Kolderup, masterstudent, UiO/IBV

Siri Sakya, tekniker, UiO  
Alexandra Jonsson, tekniker, 20 % UiO  
Ruben Gudmundsrud, tekniker, UiO (5 % IBV)  
Sathiaruby Sivaganesh, 50 % tekniker, UiO (50 % IBV)

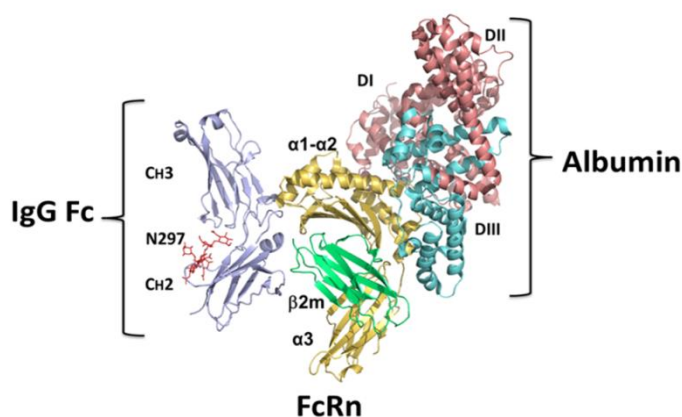
Inger Sandlie er tilknyttet laboratoriet, Professor (IBV), UiO

# Årsrapport 2019

Laboratoriet er medlem av UiO FOCIS Centre of Excellence, som har som mål å utvikle og støtte forskningsaktiviteter om klinisk immunologi i Oslo. Senteret har et gjesteprogram og et gjesteforeleserprogram.

## Forskningsområde

Laboratoriet studerer cellulære prosesser og det molekylære samspillet som ligger til grunn for funksjonene til de to mest dominerende proteinene i blodet, albumin og IgG. Ved å kombinere strukturelle og biofysiske tilnærminger med cellulære og in vivo studier, bruker vi innsikten til å designe nye albumin- og antistoffmolekyler med forbedrede funksjoner.



En illustrasjon som viser krystallstrukturen til rekonstruert humant FcRn i kompleks med IgG Fc og albumin. De to ligandene binder reseptoren på en strengt pH-avhengig måte til distale ikke-overlappende bindingssteder.

## Mål

Vi tar sikte på å:

- avdekke de strukturelle og cellulære mekanismene som styrer funksjonene til antistoffer og deres reseptorer.
- få en grundig forståelse av hvordan FcRn binder og transporterer IgG-antistoffer og albumin.
- forstå hvordan TRIM21 fungerer som en cytosolisk ubiquitin-ligase- og antistoffreseptor som gir en siste forsvarslinje mot invaderende virus.
- utforme nye antibody- og albumin-molekyler med forbedrede funksjoner som kan brukes terapeutisk.
- utvikle nye medisinske teknologier for å forbedre levering og biologisk farmakokinetikk.

## Pågående prosjekter i 2019

### Nye perspektiver på FcRn-biologi

Antistoffer og albumin har sentrale funksjoner i både immunologiske og ikke-immunologiske prosesser. Mens antistoffer er viktige aktører i vår daglige kamp mot infeksjoner, fungerer albumin som en molekylær taxi som transporterer en mengde viktige stoffer som fettsyrer og hormoner samt giftstoffer rundt i hele kroppen. Et spesielt interessant trekk ved disse ubeslektede proteinene er at de har en lang plasmahalveringstid på omtrent 3 uker, noe som er et resultat av deres interaksjon med en felles reseptor, FcRn. FcRn kommer uttrykt i en rekke celletyper og vev og har en avgjørende rolle i resirkulering eller transcytose av ligandene. Laboratoriet vårt har avslørt ny molekylær innsikt i hvordan FcRn binder og transporterer ligandene, noe som har store implikasjoner for vår forståelse av deres biologi. Ettersom disse ligandene i økende grad blir brukt i medisin, vil ny grunnleggende kunnskap bane vei for utforming av antistoff og albuminmolekyler med skreddersydde FcRn-bindings- og transportegenskaper. Laboratoriet vårt er i den internasjonale spissen for studier av FcRn og dens ligander, og vi har som mål å gjøre et kvantesprang i vår forståelse av hvordan reseptoren regulerer cellulær transport og

plasmahalveringstid. Vi tar en tverrfaglig tilnærming ved å kombinere bioinformatikk, strukturelle, cellulære og in vivo studier med en klar kobling mellom banebrytende grunnleggende og innovativ translasjonsforskning. Denne innsatsen gjøres i samarbeid med ledende nasjonale og internasjonale etterforskere.

## En ny teknologi for levering av vaksine mot slimhinner

Til tross for at nåværende vaksiner redder millioner av liv hvert år, er det fortsatt et akutt medisinsk behov for nye og mer effektive vaksiner. Strategier for å bekjempe alvorlige utbrudd av virale smittsomme sykdommer er spesielt viktige. Slike infeksjoner initieres på slimhinneoverflater, der det er en nær sammenheng mellom slimhinneepitelceller og immuneffektorceller. Imidlertid gis vaksiner vanligvis intramuskulært eller subkutant, og gir ofte ikke tilstrekkelig beskyttelse på infeksjonsstedet. Derfor er det satt i gang en betydelig innsats hos bioteknologiselskaper og akademiske grupper for å utforske vaksinelevering gjennom slimhinneoverflater. Imidlertid danner slimhinnevev barrierer som forhindrer direkte levering. Vi tar sikte på å løse problemet ved å målrette underenhetsvaksiner til en reseptorspesifikk vei for levering over slimhinner. Vår teknologi gjør bruk av sprøyter og nåler unødvendig, noe som er praktisk og reduserer risikoen for infeksjoner av blodbårne patogener på grunn av gjenbruk av nålen.

## En ny nanopartikelbasert tilnærming for mukosal levering av terapeutika

Bioterapeutika gis vanligvis intramuskulært eller subkutant, mens den foretrukne ruten ville være levering via slimhinneoverflater uten behov for sprøyter, nåler og trente helsearbeidere. Slimhinnevev danner selektive barrierer som imidlertid forhindrer direkte levering. Dermed er det et presserende behov for effektive strategier for levering over slimhinnebarrierer. I det nåværende prosjektet tar vi sikte på å utvikle nye nanopartikler (NP) som er målrettet mot en cellulær reseptor som er bredt uttrykt på slimhinneoverflater. Vi har utviklet unike konstruerte molekyler som binder seg gunstig til resepsjonen, og vi vil dekorere NP-er med spesifikke albuminvarianter. NP-ene vil bli testet for transport over slimhinneoverflater in vivo i en ny moderne transgen musemodell, og levering av innkapslet bioterapeutikk vil bli studert. Prosjektet skal bane vei for utvikling av nye klasser av NP-er for målrettet slimhinnelevering av bioterapeutika.



I 2019 forsvarte Jeannette Nilsen og Algirdas Grevys sine doktorgradsav-handlinger. Komiteen for Dr. Grevys: Janine Schuurman (Genmab), Mariya Yurchenko (NTNU) og Hans-Petter Hersleth (UiO). Leder: Pål Falnes (UiO, IBV). Komiteen for Dr. Nilsen: Ulrich Kragh-Hansen (Aarhus Universitet), Alicia Martinez Llorente (OUS) og Guttorm Haraldsen (UiO). Leder: Frode L. Jahnsen (UiO).

# Årsrapport 2019

For ytterlige informasjons om gruppens forskning:

[www.ous-research.no/andersen/](http://www.ous-research.no/andersen/)

[www.facebook.com/AndersenLaboratory/](https://www.facebook.com/AndersenLaboratory/)

<https://www.linkedin.com/in/jan-terje-andersen-34588a5/>

Twitter: @Andersen JT

Akademiet for yngre forskere:

<http://akademietforyngreforskere.no/medlem/jan-terje-andersen/>

## Forskningssamarbeid

### Farmakoterapi - komparative effekter og nye targets

Nasjonale samarbeidspartnere

Dan Atar, MD, PhD, Professor, OUS

Internasjonale samarbeidspartnere

Wieland Sommer, MD, PhD; Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

Mairin Ryan, PhD; Director of Health Information and Quality Authority, Dublin, Ireland

Wija Oortwijn, PhD; Research Director; Ecorys, Netherlands

### Persontilpasset farmakoterapi (Precision Pharmacotherapy)

Nasjonale samarbeidspartnere

K. Midtvedt, A. Åsberg, M. Skauby, P.D. Line, H. Scholz, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS

N. Bolstad & D. Warren, Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS

H.S. Christensen, I. Robertsen og medarbeidere, Farmasøytisk institutt, UiO

J. Büchner & A. Bjerre og medarbeidere, Barneklubben, OUS

Y. Fløisand, F.Schjesvold og medarbeidere, Avdeling for blodsykdommer, OUS

T. Hånes, S.U. Gjerald, D. Undlien og kolleger, Avdeling for medisinsk genetikk, OUS

Internasjonale samarbeidspartnere

D. Hesselink, C.C. Baan and T. van Gelder, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands

M. N. Neely et al., Laboratory for Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, CA, USA

### Nevrofarmakologi – Alzheimers sykdom

Nasjonale samarbeidspartnere

Tormod Fladby, Professor, Dept. Neurology, OUS, Ahus and UiO

Reidun Torp, Researcher, Dept. Anatomy, UiO

Michael Daws, Professor, Dept. Anatomy, UiO

Leiv Otto Watne, MD-PhD, Dept. Geriatrics, OUH Ullevål

Internasjonale samarbeidspartnere

Jin-Ping Li, Professor, Uppsala University, Sweden

Xiao Zhang, Researcher, Uppsala University, Sweden

Oskar Hansson, Assoc. Professor, Lund University, Sweden

Henric Zetterberg, Professor, University of Gothenburg, Sweden

Per Hammarström, Professor Linköping University, Sweden

Nenad Bogdanovic, Professor, Karolinska University Hospital, Sweden



## Reseptorer, signaloverføring og hjertefarmakologi

Nasjonale samarbeidspartnere

Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, UiO

Lars Gullestad, OUS Rikshospitalet

Ivar Sjaastad, Ole M. Sejersted, Alessandro Cataliotti, OUS Ullevaal

Kjetil Taskén, The Biotechnology Centre of Oslo

Jo Klaveness, Drug Discovery Laboratory AS

Internasjonale samarbeidspartnere

Andrzej Bojarski, Krakow, Poland

Moritz Bünemann, Marburg, Germany

Rodolphe Fischmeister, Paris, France

Thomas Frimurer, Copenhagen, Denmark

David Gloriam, Copenhagen, Denmark

Salvatore Guccione, Catania, Italy

Emilio Hirsch, Torino, Italy

Adrian Hobbs, London, UK

Nevin Lambert, Atlanta, Georgia, USA

Martin J. Lohse, Würzburg, Germany

Viacheslav Nikolaev, Hamburg, Germany

Lincoln Potter, Minneapolis, Minnesota, USA

Thue Schwartz, Copenhagen, Denmark

Kathleen Van Craenenbroeck, Ghent, Belgium

Thomas Wieland, Heidelberg, Germany

Manuela Zaccolo, Oxford, UK

## Immunfarmakologi og lymfocytaktivering mot kreft

Nasjonale samarbeidspartnere

Fridtjof Lund-Johansen, IMM, Oslo Universitetssykehus

Tobias Gedde-Dahl, Avd. for hematologi, Oslo Universitetssykehus

Kari Tvette Inngjerdengen, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

Erik Dissen, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo

Internasjonale samarbeidspartnere

Anne Dickinson, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, UK

Ralf Dressel, Dept. of Cell. and Mol. Immunology, University Medical Center Göttingen, Germany

Helga Schmetzer, Dept. for Hematopoietic Transplantations, University Hospital Munich, Germany

Joel Taurog, Div. of Rheumatic Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, USA

## Spesifikt immunforsvar og homeostase

Nasjonale samarbeidspartnere

Morten Carstens Moe, UiO/OUH

Victor Greiff, UiO

Bjørn Dalhus, UiO/OUH

Maria Therese Ahlen, UiT

Inven2 (TTO)

## Internasjonale samarbeidspartnere

Richard S. Blumberg, Harvard Medical School, US  
 Derry C. Roopenian, the Jackson Laboratory, US  
 Leo C. James, MRC Cambridge, UK  
 Andreas Plücker, University of Zurich, Switzerland  
 Devin Sok, IAVI and The Scripps Research Institute, US  
 Bruno Sarmento, INEB, Portugal  
 Gestur Vidarsson, University of Amsterdam, The Netherlands  
 Kristian Rand, University of Copenhagen, DK  
 Jeanette Leusen, University Medical Center Utrecht, The Netherlands  
 Bjørn Högberg, Karoliska Institutet, Sweden  
 Mirko Pinotti, Ferrara, Italy  
 Pavel Plevka, Masaryk University, Czech Republic  
 Antonia Lancavecchia, Università della Svizzera Italiana, Switzerland  
 Thomas Valerius, Christian-Albrechts-University Kiel, Germany

## Samarbeid med industri

Roche Diagnostics GmbH  
 Tillotts Phamra AG  
 Albiomedix  
 Adimab



I 2019 gikk vi sammen med International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) i USA og Translational Health Science and Technology Institute (THSTI) i India for å utvikle bredt beskyttende antistoffer rettet mot HIV, som et forebyggingsprodukt for global tilgang gjennom vår teknologi for forlengelse av halveringstid. Ved å bygge bro mellom svært komplementær kompetanse, håper vi at vi kan gjøre en forskjell for de som trenger HIV-forebyggende produkter. Prosjektet er finansiert av Forskningsrådet gjennom GLOBVAC-programmet (Global Health Vaccination and Research).

## Publikasjoner

Andreassen BK, Støer NC, Martinsen JI, Ursin G, Weiderpass E, Thoresen GH, **Debernard KB**, Karlstad Ø, Pottgard A, Friis S. Identification of potential carcinogenic and chemopreventive effects of prescription drugs: a protocol for a Norwegian registry-based study. *BMJ Open* 2019;9:e028504.

Amrutkar M, **Aasrum M**, Verbeke CS, Gladhaug IP. Secretion of fibronectin by human pancreatic stellate cells promotes chemoresistance to gemcitabine in pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2019; 19: 596.

Baftiu A, Lima MH, Svendsen K, Larsson PG, **Johannessen SI**, **Landmark CJ**. Safety aspects of antiepileptic drugs-a population-based study of adverse effects relative to changes in utilisation. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1153-1160.

Bejder J, Andersen AB, Bonne TC, Piil JF, **Hagen LCH**, **Dehnes Y**, Eibye KH, Nybo L, Nordsborg NB. Tramadol Does Not Improve Performance or Impair Motor Function in Trained Cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2019; (epub).

Bergström M, Müller M, Karlsson M, Scholz H, **Vethe NT**, Korsgren O. Comparing the Effects of the mTOR Inhibitors Azithromycin and Rapamycin on In Vitro Expanded Regulatory T Cells. *Cell Transplant* 2019;28:1603-1613.

Blom KB, Bergo KK, Espe EKS ... **Bergan S** et al. Cardiovascular remodelling in living kidney donors with reduced glomerular filtration rate: rationale and design of the CENS study. *Blood Press* 2019 (epub).

Bottermann M, **Foss S**, Caddy SL ... **Lode HE** ... **Andersen JT** et al. Complement C4 Prevents Viral Infection through Capsid Inactivation. *Cell Host Microbe* 2019;25:617-629.e7.

Brunet M, van Gelder T, Åsberg A ... **Vethe NT** ... **Bergan S**. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307.

Bruun LD, **Kjeldstadli K**, Temte V, Birdal M, Bachs L, Langødegård M, Strand DH, Gaare KI, Øiestad E, Høiseth G. Detection Time of Oxazepam and Zopiclone in Urine and Oral Fluid after Experimental Oral Dosing. *J Anal Toxicol* 2019;43:369-377.

**Bull Melsom C**, **Cosson MV**, **Ørstavik Ø**, Lai NC, Hammond HK, **Osnes JB**, **Skomedal T**, **Nikolaev V**, **Levy FO**, **Krobert KA**. Constitutive inhibitory G protein activity upon adenylyl cyclase-dependent cardiac contractility is limited to adenylyl cyclase type 6. *PLoS One* 2019;14:e0218110.

**Burns ML**, Kinge E, **Stokke Opdal M**, **Johannessen SI**, **Landmark CJ**. Therapeutic drug monitoring of gabapentin in various indications. *Acta Neurol Scand* 2019;139:446-454.

**Burns ML**, Nikanorova M, Baftiu A, Borg Rasmussen J, **Johannessen SI**, **Landmark CJ**. Pharmacokinetic Variability and Clinical Use of Lacosamide in Children and Adolescents in Denmark and Norway. *Ther Drug Monit* 2019;41:340-347.

**Calamera G**, Li D, **Ulsund AH** ... **Moltzau LR**, **Bjørnerem M** ... **Levy FO**, **Andressen KW**. FRET-based cyclic GMP biosensors measure low cGMP concentrations in cardiomyocytes and neurons. *Commun Biol* 2019;2:394.

**Cosson MV, Hiis HG, Moltzau LR, Levy FO, Krobert KA.** Knockout of adenylyl cyclase isoform 5 or 6 differentially modifies the  $\beta$ 1-adrenoceptor-mediated inotropic response. *J Mol Cell Cardiol* 2019;131:132-145.

Danese E, Raimondi S, Montagnana M ... **Kringen MK** et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1477-1491.

**Foss S**, Bottermann M, **Jonsson A**, Sandlie I, James LC, **Andersen JT.** TRIM21-From Intracellular Immunity to Therapy. *Front Immunol* 2019;10:2049.

Granås AG, Halvorsen KH, Wendelbo J, **Landmark CJ.** Interdisciplinary medication review to improve pharmacotherapy for patients with intellectual disabilities. *Int J Clin Pharm* 2019;41:1516-1525.

Gustavsen MT, Midtvedt K, **Vethe NT**, Robertsen I, **Bergan S**, Åsberg A. Tacrolimus area under the concentration versus time curve monitoring, using home-based volumetric absorptive capillary microsampling. *Ther Drug Monit* 2019.

Halaas NB, Henjum K, Blennow K ... **Nilsson LN** et al. CSF sTREM2 and Tau Work Together in Predicting Increased Temporal Lobe Atrophy in Older Adults. *Cereb Cortex* 2019.

**Havnen GC**, Truong MB, Do MH, Heitmann K, Holst L, Nordeng H. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care* 2019;37:30-40.

Henning O, **Landmark CJ**, Nakken KO, Lossius MI. Nonadherence to treatment regimens in epilepsy from the patient's perspective and predisposing factors: Differences between intentional and unintentional lack of adherence. *Epilepsia* 2019;60:e58-e62.

Henning O, **Landmark CJ**, Traeen B, Svendsen T, Farnen A, Nakken KO, Lossius M. Sexual function in people with epilepsy: Similarities and differences with the general population. *Epilepsia* 2019;60:1984-1992.

Henning O, **Landmark CJ**, Henning D, Nakken KO, Lossius MI. Challenges in epilepsy-The perspective of Norwegian epilepsy patients. *Acta Neurol Scand* 2019;140:40-47.

Henning O, Lossius MI, Lima M, Mevåg M, Villagran A, Nakken KO, **Landmark CJ.** Refractory epilepsy and nonadherence to drug treatment. *Epilepsia Open* 2019;4:618-623.

Hörbelt T, Knebel B, Fahlbusch P, Barbosa D, de Wiza DH, Van de Velde F, Van Nieuwenhove Y, Lapauw B, **Thoresen GH**, Al-Hasani H, Müller-Wieland D, Ouwens DM, Kotzka J. The adipokine sFRP4 induces insulin resistance and lipogenesis in the liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1665: 2671-2684.

**Jendresen C**, Digre A, Cui H, Zhang X, Vlodavsky I, Li JP, **Nilsson LNG.** Systemic LPS-induced A $\beta$ -solubilization and clearance in A $\beta$ PP-transgenic mice is diminished by heparanase overexpression. *Sci Rep* 2019;9:4600.

**Klaasen RA**, Egeland EJ, Chan J ... **Bergan S** et al. A Fully Automated Method for the Determination of Serum Belatacept and Its Application in a Pharmacokinetic Investigation in Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2019;41:11-18.

Kristiansen O, **Vethe NT**, Fagerland MW, **Bergan S**, Munkhaugen J, Husebye E. A novel direct method to determine adherence to atorvastatin therapy in patients with coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2878-2885.

Labzin LI, Bottermann M, Rodriguez-Silvestre P, Foss S, **Andersen JT**, Vaysburd M, Clift D, James LC. Antibody and DNA sensing pathways converge to activate the inflammasome during primary human macrophage infection. *EMBO J* 2019;38:e101365.

**Landmark CJ**, Fløgstad I, Baftiu A, Syvertsen M, Enger U, Koht J, **Johannessen SI**. Long-term follow-up with therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2019;155:106148.

**Landmark CJ**, Fløgstad I, Syvertsen M, Baftiu A, Enger U, Koht J, **Johannessen SI**. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;98:110-116.

Lenggenhager D, Amrutkar M, Sántha P, **Aasrum M**, Löhr JM, Gladhaug IP, Verbeke CS. Commonly Used Pancreatic Stellate Cell Cultures Differ Phenotypically and in Their Interactions with Pancreatic Cancer Cells. *Cells* 2019; 8:23.

Lindquist C, Bjørndal B, Bakke HG, Slettom G, Karoliussen M, Rustan AC, **Thoresen GH**, Skorve J, Nygård OK, Berge RK. A mitochondria-targeted fatty acid analogue influences hepatic glucose metabolism and reduces the plasma insulin/glucose ratio in male Wistar rats. *PLoS One* 2019 14: e0222558.

**Lode HE**, **Gjølborg TT**, **Foss S**, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, Jørstad ØK, Moe MC, **Andersen JT**. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep* 2019;9:18021.

Lund J, Ouwens DM, Wettergreen M, Bakke SS, **Thoresen GH**, Aas V. Increased Glycolysis and Higher Lactate Production in Hyperglycemic Myotubes. *Cells* 2019; 8: cells8091101.

Løvsletten NG, Rustan AC, Laurens C, **Thoresen GH**, Moro C, Nikolić N. Primary defects in lipid handling and resistance to exercise in myotubes from obese donors with and without type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019 (epub)

Mathiesen SB, Lunde M, **Aronsen JM**, Romaine A, Kaupang A, Martinsen M, de Souza GA, Nyman TA, Sjaastad I, Christensen G, Carlson CR. The cardiac syndecan-4 interactome reveals a role for syndecan-4 in nuclear translocation of muscle LIM protein (MLP). *J Biol Chem* 2019; 294: 8717-8731.

McGinley G, Bendiksen BA, Zhang L, **Aronsen JM**, Nordén ES, Sjaastad I, Espe EKS. Accelerated magnetic resonance imaging tissue phase mapping of the rat myocardium using compressed sensing with iterative soft-thresholding. *PLoS One* 2019; 14: e0218874.

Mohammadzadeh N, Lunde IG, Andenæs K, Strand ME, **Aronsen JM**, Skrbic B, Marstein HS, Bandlien C, Nygård S, Gorham J, Sjaastad I, Chakravarti S, Christensen G, Engebretsen KVT, Tønnessen T. The extracellular matrix proteoglycan lumican improves survival and counteracts cardiac dilatation and failure in mice subjected to pressure overload. *Sci Rep* 2019; 9: 9206.

Munkhaugen J, **Vethe NT**, Fagerland MW, Dammen T, Perk J, Gjertsen E, Otterstad JE, Gullestad L, **Bergan S**, Husebye E. Statin-associated muscle symptoms in coronary patients: design of a randomized study. *Scand Cardiovasc J* 2019;53:162-168.

Maaland AF, Heyerdahl H, O'Shea A, Eiriksdottir B, Pascal V, **Andersen JT**, Kolstad A, Dahle J. Targeting B-cell malignancies with the beta-emitting anti-CD37 radioimmunoconjugate 177Lu-NNV003. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2311-2321.

**Ndongson-Dongmo B**, Lang GP, Mece O ... **Levy FO** et al. Reduced ambient temperature exacerbates SIRS-induced cardiac autonomic dysregulation and myocardial dysfunction in mice. *Basic Res Cardiol* 2019;114:26.

Nordengen K, Kirsebom BE, **Henjum K** ... **Nilsson LNG** et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *J Neuroinflammation* 2019;16:46.

Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, **Andersen JT**, Sandlie I, Blumberg RS. The Neonatal Fc Receptor (FcRn): A Misnomer?. *Front Immunol* 2019;10:1540.

Selig JI, Ouwens DM, Raschke S, **Thoresen GH**, Fischer JW, Lichtenberg A, Akhyari P, Barth M. Impact of hyperinsulinemia and hyperglycemia on valvular interstitial cells - A link between aortic heart valve degeneration and type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865: 2526-2537.

Skulberg AK, Åsberg A, **Zaré HK**, Røstad H, Tylleskar I, Dale O. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose-a randomized controlled trial. *Addiction* 2019;114:859-867.

Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, Alfsnes K, **Aronsen JM**, Zhang L, Haugstad SB, Bendiksen BA, Øgaard J, Bliksøen M, Lien E, Berge RK, Aukrust P, Ranheim T, Yndestad A. NLRP3 Inflammasome Promotes Myocardial Remodeling During Diet-Induced Obesity. *Front Immunol* 2019; 10: 1621.

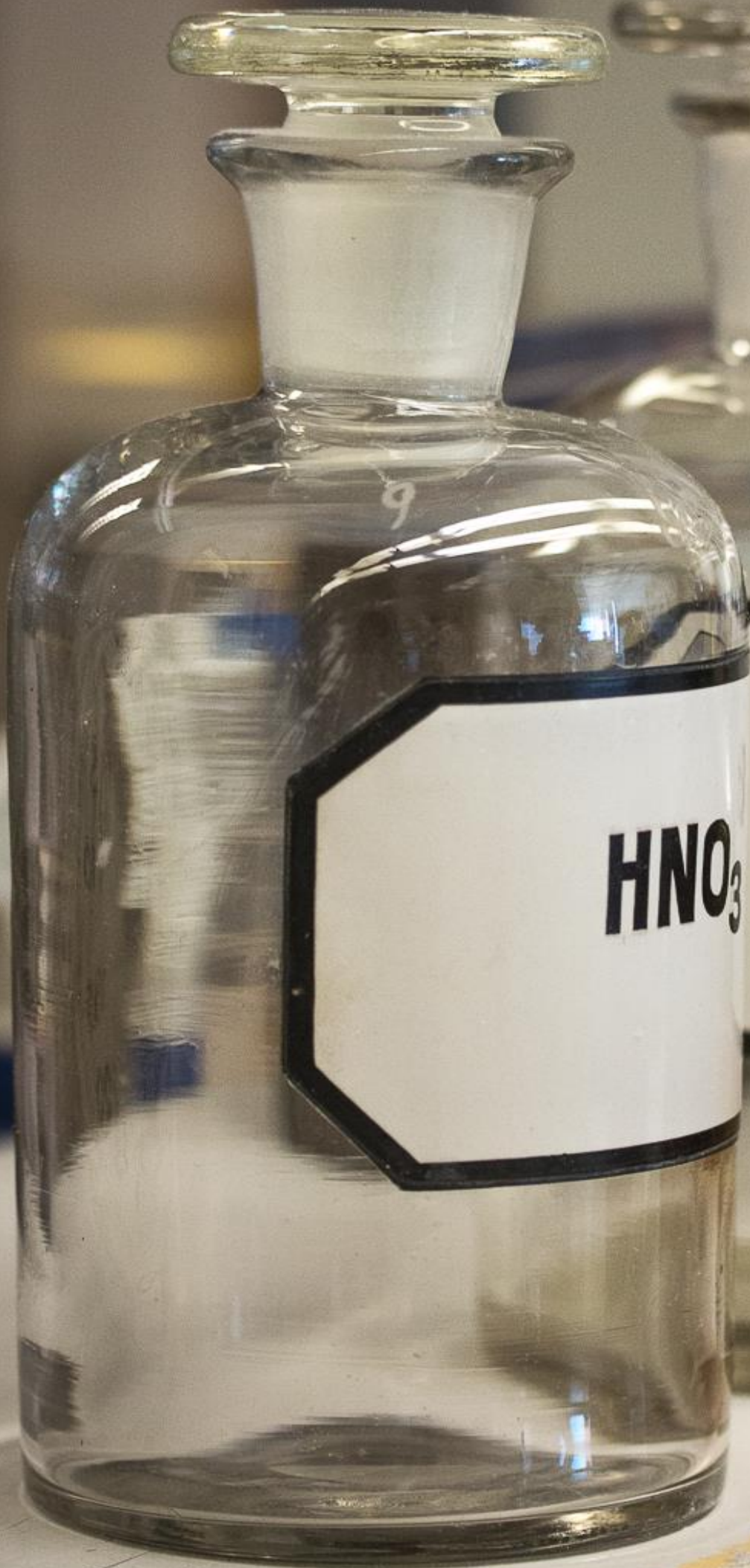
Sørensen O, **Andersen AM**, Larsen SG, Giercksky KE, Flatmark K. Intraperitoneal mitomycin C improves survival compared to cytoreductive surgery alone in an experimental model of high-grade pseudomyxoma peritonei. *Clin Exp Metastasis* 2019;36:511-518.

Temte V, **Kjeldstadli K**, Bruun LD, Birdal M, Bachs L, Karinen R, Middelkoop G, Øiestad E, Høiseth G. An Experimental Study of Diazepam and Alprazolam Kinetics in Urine and Oral Fluid Following Single Oral Doses. *J Anal Toxicol* 2019;43:104-111.

**Vethe NT**, Gustavsen MT, Midtvedt K, **Lauritsen ME**, **Andersen AM**, Åsberg A, **Bergan S**. Tacrolimus Can Be Reliably Measured With Volumetric Absorptive Capillary Microsampling Throughout the Dose Interval in Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2019;41:607-614.

**Vethe NT**, Munkhaugen J, **Andersen AM**, Husebye E, **Bergan S**. A Method for Direct Monitoring of Atorvastatin Adherence in Cardiovascular Disease Prevention: Quantification of the Total Exposure to Parent Drug and Major Metabolites Using 2-Channel Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 2019;41:19-28.

**Westergren T**, Narum S, **Klemp M**. Critical appraisal of adverse effects reporting in the 'Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)'. *BMJ Open* 2019;9:e026089.



$\text{HNO}_3$



$\text{Æther}$

## Strategi

### ***Farmakologisk kompetanse til det beste for pasienten og samfunnet***

I Avdeling for farmakologi bruker vi vår kompetanse til å understøtte effektiv og sikker legemiddelbehandling og til å forebygge misbruk av rus- og dopingmidler. Vi tilbyr analysetjenester, rådgivning, undervisning og forskningssamarbeid. Vår ambisjon er å være faglig ledende innen farmakologisk virksomhet – et viktig bidrag til god pasientsikkerhet.

Legemidler er en sentral innsatsfaktor i behandlingen av pasienter ved OUS. Riktig bruk av legemidler er kritisk for behandlingsresultat og pasientsikkerhet.

Hovedoppgaven til Avdeling for farmakologi er å understøtte en optimal legemiddelbehandling av pasienter ved OUS og i andre deler av helsetjenesten. Avdeling for farmakologi bidrar også i arbeidet med å forebygge antibiotikaresistens og misbruk av rus- og dopingmidler. Avdelingens kjerneoppgaver omfatter analyse av legemidler, rusmidler og dopingmidler, vurdering av resultatene av disse analysene, informasjon og veiledning i spørsmål knyttet til terapeutisk og praktisk bruk av legemidler, bivirkningsovervåking, legemiddelforsyning og -beredskap, legemiddeløkonomi, undervisning og basal, translasjonell og klinisk forskning.

Avdeling for farmakologi har kompetente medarbeidere som yter tjenester av høy kvalitet og er faglig ledende nasjonalt og internasjonalt.

I Avdeling for farmakologi ønsker vi å ha tett samarbeid med kliniske avdelinger ved OUS for å utvikle våre tjenester slik at de best mulig dekker det medisinske behovet.

Den største utfordringen for Avdeling for farmakologi er begrensede muligheter for investering i nye og moderne analyseinstrumenter. En annen utfordring er manglende samlokalisering som vanskeliggjør samarbeid på tvers i avdelingen.

Oslo universitetssykehus skal kjennetegnes ved at:  
Vi tar utgangspunkt i pasientenes perspektiv

#### ***Avdeling for farmakologi vil:***

- Arbeide for at flere pasientgrupper skal få bedre tilpasset legemiddelbehandling ved bruk av farmakologiske og farmakogenetiske analyser
- Arbeide for at svartider på analysene er tilpasset medisinsk behov og rekvirentenes arbeidsflyt
- Leverer riktige analyseresultater med tilpasset tolkning og rådgivning
- Gjøre informasjon om bruk av analysetjenester enkelt tilgjengelig
- Gi informasjon, råd og veiledning om bruk, effekt og bivirkninger av legemidler
- Legge til rette for kliniske legemiddelutprøvinger i fase I og II
- Arbeide for tilgang til sikre og effektive legemidler til riktig pris
- Tilrettelegge for sikker legemiddelhåndtering
- Sørge for at alle oppgaver og tjenester er kunnskapsbasert og utføres med høy kvalitet
- Samarbeide med andre avdelinger og klinikker for å yte best mulige farmakologiske tjenester



Oslo universitetssykehus skal ha et:  
Arbeidsmiljø preget av åpenhet og respekt

**Avdeling for farmakologi vil være et sted der de ansatte:**

- Trives og motiveres til å gjøre en god jobb
- Får utviklet seg faglig gjennom spennende arbeidsoppgaver og kompetansehevende tiltak
- Snakker åpent og respektfullt med hverandre
- Samarbeider godt og vil hverandre vel
- Melder avvik og forbedringsforslag slik at vi stadig forbedrer oss
- Blir informert, involvert, sett og hørt
- Har godt fysisk og psykososialt arbeidsmiljø

Oslo universitetssykehus skal være:  
Et fremragende universitetssykehus, en lærende og skapende organisasjon

**Avdeling for farmakologi vil:**

- Styrke basal, translasjonell og klinisk forskning
- Videreutvikle kunnskap, metoder og modeller for å bedre persontilpasset legemiddelbehandling
- Utvikle, etablere og ta i bruk nye analysemetoder og ny teknologi
- Drifte og videreutvikle utprøvingseenhet for kliniske studier
- Delta i forskningssamarbeid internt og eksternt, nasjonalt og internasjonalt
- Gi forskningsbasert og oppdatert undervisning i farmakologi
- Gi bred og god opplæring og praksis til leger i spesialistutdanning for klinisk farmakologi
- Gi god opplæring og veiledning til studenter og stipendiater som har oppgaver eller praksis ved avdelingen
- Etterstrebe at avdelingens samlede kompetanse utnyttes og utvikles optimalt - gjennom samarbeid på tvers av organisasjon, lokalitet og profesjon

Oslo universitetssykehus skal være:  
En god samarbeidspartner og engasjert samfunnsaktør

**Avdeling for farmakologi vil:**

- Delta i regionale, nasjonale og internasjonale faglige fora, arbeidsgrupper, råd og utvalg
- Støtte spesialisthelsetjenesten i regionen med klinisk farmakologisk kompetanse
- Øke informasjonsaktiviteten til primærhelsetjenesten
- Arrangere møter og kurs for helsepersonell i regionen
- Understøtte god helse- og samfunnsøkonomi gjennom riktig legemiddelbruk
- Forebygge dopingbruk i idretten og samfunnet generelt
- Delta i offentlig informasjonsformidling og meningsutveksling innen relevante tema

## Forkortelser

ADD = Anti Doping Danmark

ADNO = Antidoping Norge

EACPT = European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics

ENTIS = European Network of Teratology Information Services

KAS = Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialhelsetjenesten

KFP = Klinisk forskningspost

KLF-RH = Seksjon for klinisk farmakologi Rikshospitalet

KLF-SSE = Seksjon for klinisk farmakologi SSE (Spesialsykehuset for epilepsi)

KLF-UL = Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål

KPHA = Klinikk psykisk helse og avhengighet

LAR = Legemiddelassistert rehabilitering

LiS = Lege i spesialisering

LMK = Legemiddelkomité

NLD = Norges laboratorium for dopinganalyse

RELIS = Regionale legemiddelinformasjonsentre

SAO = Sykehusapoteket Oslo

SAHF = Sykehusapotekene HF

SLV = Statens legemiddelverk

TSB = Tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser

WADA = World Anti-Doping Agency (verdens antidopingbyrå)







Avdeling for farmakologi  
Klinikk for laboratoriemedisin

