Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL



www.laeknabladid.is

7-8/2008

94. árgangur: 513-572



SPIRIVA® TIOTROPIUM

Grunnurinn í meðferð LLT á öllum stigum[1,2]

SPIRIVA® Respimat®

Nýtt einstakt innöndunartæki sem gefur mikla dreifingu í lungu[2,3]

Ný kynslóð innöndunartækja

SPIRIVA® Respimat® er tækninýjung, þróuð til að yfirvinna takmarkanir sem eru þekktar við notkun hefðbundinna innöndunartækja.[3]

SPIRIVA® Respimat® myndar fínagna lyfjaúða sem losnar hægt úr tækinu. Það leiðir til mikillar dreifingar í lungu.[3]

SPIRIVA® Respimat® er nútímalegt val á innöndunartæki og góð byrjun fyrir SPIRIVA® sjúklingana þína.



Pfizer

Umboðsaðili á Íslandi:
Vistor hf.
Hörgatúni 2, 210 Garðabær.
Sími 535 7000

Sérlyfjatexti á bls. 569

Boehringer Ingelheim

Umboðsaðili á Íslandi:
Vistor hf.
Hörgatúni 2, 210 Garðabær.
Sími 535 7000

Læknablaðið
THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL
www.laeknabladid.is



Kandídatar 2008

Mynd: Sigurður Ragnarsson.

Útskriftarárgangurinn úr læknadeild 2008 heimsótti Læknafélag Íslands á dögunum og undirritaði hinn forna læknaeið og þáði veitingar í boði LÍ. Safnast var saman til myndatöku í Grasagarðinum í Laugardal og var bjart yfir hópnum sem er sá fjölmennasti í sögunni, 25 konur og 24 karlar. Hæstu meðaleinkunn hlaut Tryggvi Þorgeirsson en hann útskrifaðist með ágætiseinkunnina 9,14.

LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS

Elín Hansdóttir (f. 1980) tók ljósmyndina (2008) sem prýðir forsíðu Læknablaðsins að þessu sinni á göngu um heimaborg sína, Berlín. Að eigin sögn hefur hún gert það af rælni að taka tækifærismyndir á ferðalögum þegar þoka hylur henni sýn á umhverfi sitt. Upp úr þessu hefur þróast myndasyrpa af háum mannvirkjum sem rísa úr borgarlandslaginu og hverfa í skýin. Mörgum kann að vera ljóst hvernig þessar byggingar líta út í raun og veru og hversu háar þær eru en þegar toppurinn er hulinn þoku brenglast sú vitneskja og þær verða á einhvern hátt framandi. Þetta munu margir kannast við ef við rifjum upp Hallgrímskirkjuturn þegar hann veður í skýjum. Sjónvarpsturninn á Alexanderplatz er kennileiti Berlínarborgar, spíra sem endar í kúlu, eins og tituprjónn, en á myndinni sést kúlan ekki og hann virðist jafnvel endalaus. Um leið og athyglin beinist að byggingunni vekur dulúð þokunnar hugleiðingar um eðli sjónrænnar skynjunar, hversu lítið þarf í raun og veru til þess að snúa út úr því sem við sjáum með eigin augum. Elín hefur unnið á þessum slóðum í verkum sínum undanfarin ár og í sumar hefur mátt líta innsetningu eftir hana í Listasafni Íslands. Þar er einum áhorfanda í einu boðið að hverfa inn um dyr eins salarins og ganga þar um ranghala sem hún hefur smíðað. Á göngunni ruglast algjörlega tilfinningin fyrir áttum í þessu hálfgerða völundarhúsi og ekki laust við að innilokunarkennd geri vart við sig. Elín beinir þannig athygli áhorfandans ekki síður að honum sjálfum og eigin upplifun en að „listaverkinu" sem slíku. Annað verk sem vert er að minnast á og sjá má í samhengi við mynd hennar af turninum setti hún upp á Frieze listamessunni í Lundúnum á síðasta ári. Þar lýsti hún inngang sýningarhallarinnar með þrílitum ljósum þannig að þegar gestir gengu fram hjá hvítum veggjunum, vörpuðu þeir mislitum skuggamyndum. Þannig bæði skapar Elín aðstæður sem bjóða fólki að



endurskoða hvernig það upplifir umhverfi sitt rétt eins og hún skrásetur slík augnablik þegar hún sjálf lendir í þeim.

Markús Þór Andrésson

Sumarlokun skrifstofu LÍ

Lokað frá og með 14. júlí til og með 4. ágúst vegna sumarleyfa.

Aðsetur
Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi

Útgefandi
Læknafélag Íslands
Læknafélag Reykjavíkur

Símar
564 4104 – 564 4106 (fax)

Ritstjórn
Jóhannes Björnsson,
ritstjóri og ábyrgðarmaður
Bryndís Benediktsdóttir
Engilbert Sigurðsson
Gunnar Guðmundsson
Margrét Árnadóttir
Tómas Guðbjartsson
Þóra Steingrímsdóttir

Ritstjórnarfulltrúi
Védís Skarphéðinsdóttir
vedis@lis.is

Auglýsingastjóri og ritari
Brynja Bjarkadóttir
brynja@lis.is

Blaðamaður og ljósmyndari
Hávar Sigurjónsson
havar@lis.is

Umbrot
Sævar Guðbjörnsson
saevar@lis.is

Upplag
1600

Áskrift
6.840,- m. vsk.
Lausasala
700,- m. vsk.

© Læknablaðið
Læknablaðið áskilur sér rétt til að birta og geyma efni blaðsins á rafrænu formi, svo sem á netinu. Blað þetta má eigi afrita með neinum hætti, hvorki að hluta né í heild án leyfis.

Prentun, bókband og pökkun
Gutenberg ehf.
Suðurlandsbraut 24
108 Reykjavík

ISSN: 0023-7213

E F N I S Y F I R L I T

Frágangur fræðilegra greina

Höfundar sendi tvær gerðir handrita til ritstjórnar Læknablaðsins, Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi. Annað án nafna höfunda, stofnana og án þakka sé um þær að ræða. Greininni fylgi yfirlýsing þess efnis að allir höfundar séu samþykkir lokaformi greinar og þeir afsali sér birtingarrétti til blaðsins.

Handriti skal skilað með tvöföldu línubili á A-4 blöðum. Hver hluti skal byrja á nýrri blaðsíðu í eftirtalinni röð:

- Titilsíða: höfundar, stofnanir, lykilorð á ensku og íslensku
- Ágrip og heiti greinar á ensku
- Ágrip á íslensku
- Meginmál
- Þakkir
- Heimildir

Töflur og myndir skulu vera bæði á ensku og íslensku.

Tölvuunnar myndir og gröf komi á rafrænu formi ásamt útprenti. Tölvugögn (data) að baki gröfum fylgi með, ekki er hægt að nýta myndir úr PowerPoint eða af netinu.

Eftir lokafrágang berist allar greinar á tölvutæku formi með útprenti.

Sjá upplýsingar um frágang fræðilegra greina: www.laeknabladid.is/fragangur-greina

Umræðuhluti

Skilafrestur efnis í næsta blað er 20. hvers mánaðar nema annað sé tekið fram.

RITSTJÓRNARGREINAR



Karl Andersen **519**

Af stórhuga sigurvegurum: Hóprannsókn Hjartaverndar 40 ára

Gagnasafn Hjartaverndar á hvergi á byggðu bóli sinn líka. Þessar upplýsingar um þróun áhættuþátta heillar þjóðar varð til vegna einstakrar velvildar Íslendinga í garð rannsóknarstöðvarinnar.



Gunnar Guðmundsson **521**

Syfja og akstur

Læknar ættu að spyrja sjúklinga um syfju við akstur og gera þaraðlútandi rannsóknir. Með því má fækka umferðarslysum.

FRÆÐIGREINAR

Sigurður Árnason, Valtýr Stefánsson Thors, Þórólfur Guðnason, Karl G. Kristinsson, Ásgeir Haraldsson **523**

Blóðsýkingar barna á Íslandi 1994-2005

Blóðsýkingar barna af völdum baktería geta verið alvarlegar. Skjót greining og meðferð skipta sköpum.

Inga Huld Alfreðsdóttir, Valtýr Stefánsson Thors, Þórólfur Guðnason, Guðmundur Jónmundsson, Jón R. Kristinsson, Ólafur Gísli Jónsson, Karl G. Kristinsson, Ásgeir Haraldsson **531**

Blóðsýkingar barna með æxli og illkynja sjúkdóma 1991-2000

Árlega greinast 10-12 börn með æxli og illkynja sjúkdóma á Íslandi.

Guðmundur Georgsson, Elías Ólafsson, Gunnar Guðmundsson **541**

Creutzfeld-Jakob sjúkdómur og riða í sauðfé

Í greininni er leitað svara við því hvort sauðfjárriða geti borist í menn og valdið Creutzfeld-Jakob.

Berglind Þóra Árnadóttir, Hildur Harðardóttir, Bergný Marvinsdóttir **549**

Inngróin fylgja hjá sautján ára frumbyrju, meðhöndluð með metótrexat – sjúkratilfelli

Þegar æðabelgskögur vex inn í legvöðva telst fylgja inngróin (placenta increta).

7-8. tbl. 94. árg. júlí 2008

UMRÆÐA OG FRÉTTIR

553 **Úr penna stjórnarmanna LÍ. Hvað um börnin okkar í umferðinni?**
Sigurveig Pétursdóttir

553 **Mynd mánaðarins**
Leiðrétting á myndatexta í júníblaðinu

554 **Hægt að leysa vandann með 10,2 milljörðum dollara**
– segir Dorothy Shaw forseti Figo
Hávar Sigurjónsson

556 **Bráðaaðgerð á slóðum Hringadrottins**
– læknar á ferð um Nýja-Sjáland
Hávar Sigurjónsson

558 **Nýtti valtímann í Perú og Nepal**
– talað við Brynhildi Tinnu Birgisdóttur
Hávar Sigurjónsson

561 **Nýir félagar í læknastétt**
Hávar Sigurjónsson

562 **Læknir, brúðuleikari og hljóðfærasmiður**
– Konstantín Shcherbak er fleira til lista lagt en læknislistin
Hávar Sigurjónsson

565 **Af Sögu kúgun**
Friðrik E. Yngvason

565 **Heimilislæknaþingið 2008**







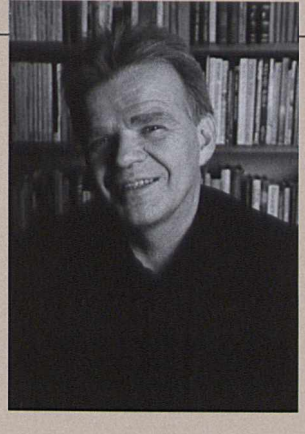


FASTIR LIÐIR

566 **Einingaverð og taxtar. Ráðstefnur og fundir**

567 **Sérlyfjatextar**

570 **Hugleiðing höfundar. Ingibjörg Sólrún gengur í NATO. Um kímnigáfu, þjóðerni og hernað**
Einar Már Guðmundsson



Það opnast nýr heimur **þegar einkenni ofnæmiskvefs hverfa...**

Avamys™
flútíkasónfúróat

Fyrir einkenni frá **nefi** sem og **augum**



Avamys er nýtt nefúðasteralyf sem vinnur á einkennum frá nefi sem og augum.[1-4]

Avamys er gefið einu sinni á dag[5] og kemur í nýju og bættu nefúðatæki.[6-8]

Sérlyfjatexti á bls. 552

gsk GlaxoSmithKline

Af stórhuga sigurvegurum: Hóprannsókn Hjartaverndar 40 ára



Karl Andersen

andersen@landspitali.is

Karl Andersen er hjartasérfræðingur og situr í stjórn Hjartaverndar.

Um miðja síðustu öld var lítið vitað um orsakir kransæðasjúkdóma. Á lyflækningadeild Landspítala urðu læknar þess varir að hjartaáföll gerðust æ tíðari meðal þjóðarinnar. Sífellt fleiri leituðu til lækna vegna bráðra brjóstverkja og margir þeirra dóu. Krufningar leiddu í ljós drep í hjartavöðva. Fréttir bárust frá nágrannalöndunum um sams konar aukningu á hjartaáföllum. „Hin nýja farsótt" var komin til landsins. Á þessum tíma störfuðu þrír framsýnir læknar á lyflækningadeild Landspítala, þeir Sigurður Samúelsson, Theodór Skúlason og Snorri Páll Snorrason. Þessir læknar sáu að við svo yrði ekki búið. Eftir nokkurn undirbúning var kallað til fundar í turnherbergi Hótel Borgar miðvikudaginn 15. apríl 1964. Auk fyrrnefndra brautryðjenda sátu fundinn Eggert Kristjánsson stórkaupmaður, Bjarni Benediktsson forsætisráðherra, Geir Hallgrímsson borgarstjóri og nokkrir embættismenn. Efni fundarins var stofnun Hjartaverndarfélags Reykjavíkur. Strax um sumarið voru svæðafélögin orðin 19 að tölu og 25. október 1964, um það bil sem Lyndon B. Johnson vann frækilegan sigur á Barry Goldwater í bandarísku forsetakosningunum, voru stofnuð Landssamtök Hjartaverndarfélaga: Hjartavernd.

Strax á þessum upphafsárum og æ síðan hefur tilgangur Hjartaverndar verið sá sami, eða eins og segir í fyrstu lögum samtakanna: „. . . barátta við hjarta- og æðasjúkdóma, útbreiðslu þeirra og afleiðingar. Í baráttunni við þessa sjúkdóma hyggjast samtökin m.a. beita þessum ráðum: . . .að stuðla að auknum rannsóknum á þeim hérlendis."

Það er athyglisvert að staldra við þessi orð og skoða þau í ljósi sögunnar. Aldrei fyrr hafði verið ráðist í verkefni af þessari stærðargráðu í rannsóknum á hjarta- og æðasjúkdómum. Á þessum tíma voru engar tölvur handbærar til að varðveita rannsóknargögn. Meðferðarmöguleikar voru nánast engir. Fjármagn var ótryggt. Við þessar aðstæður réðust þessir menn undir forystu prófessors Sigurðar Samúelssonar í það stórvirki að stofna Rannsóknarstöð Hjartaverndar. Með því var lagður grunnurinn að einhverri merkustu faraldsfræðilegu rannsókn á sviði hjarta- og æðasjúkdóma sem framkvæmd hefur verið. Hóprannsókn Hjartaverndar hófst 1967 og var strax frá upphafi leiðandi í tækninýjungum við vísindarannsóknir hér á landi. Fyrsta rafræna sjúkraskráin var tekin í notkun og nýjustu og bestu tæki fengin til að efnamælinga á rannsóknarstofu. Það sem gerði Hóprannsókn Hjartaverndar öðru fremur einstaka í sinni röð var að mikill fjöldi heilbrigðra einstaklinga kom til skoðunar og var fylgt eftir í langan tíma, þannig að tengja mátti upplýsingar um áhættuþætti við afdrif þeirra og horfur. Þessi nálgun var einstök og hefur gefið nákvæma mynd af tíðni og þróun áhættuþátta í fjóra áratugi. Hvergi annars staðar er til viðlíka gagnasafn um þróun áhættuþátta heillar þjóðar. Þetta gagnasafn varð til vegna einstakrar velvildar Íslendinga gagnvart starfi Hjartaverndar. Vísindalegt gildi rannsóknarinnar kemur fram í fjölmörgum ritrýndum vísindagreinum, áhættureiknivél sem er sannreynd á alþjóðlegum vettvangi og síðast en ekki síst í því orðspori sem Hjartavernd hefur skapað sér sem virt vísindastofnun í samvinnu meðal annars við National Institute of Aging (NIA) í Bandaríkjunum og erlenda háskóla. Áfram er unnið við að þróa nýjar aðferðir til greiningar áhættuþátta hjarta- og æðasjúkdóma og þar er Hjartavernd enn sem fyrr í fremstu röð.

Á þeim fjórum áratugum sem liðnir eru frá því Sigurður, Theodór og Snorri Páll stóðu vaktina á lyflækningadeild Landspítala höfum við orðið vitni að gríðarlegum framförum í greiningu og meðferð kransæðasjúkdóma. Ég leyfi mér að efast um að þá félaga hafi órað fyrir árangri þess starfs sem þeir lögðu grunninn að með stofnun Hjartaverndar. Á síðasta aldarfjórðungi hefur tilfellum kransæðastíflu fækkað um 57% meðal íslenskra karla og dánartíðni vegna sjúkdómsins hefur lækkað um 69%. Forvarnir hjarta- og æðasjúkdóma eru forgangsmál í alþjóðlegu starfi hjartalækna á nýrri öld. Hjarta- og æðasjúkdómar eru ennþá algengasta dánarorsök karla og kvenna á Íslandi. Enn sem fyrr er markmiðið að draga úr ótímabærum veikindum og dauðsföllum vegna hjartasjúkdóma. Þar er mikið starf óunnið.

Lyndon B. Johnson lést 22. janúar 1973 eftir þriðja hjartaáfallið, 64 ára að aldri.

Cardiovascular Prevention in Iceland for 40 years: The Reykjavik Heart Study

Karl Andersen MD, Cardiolog.

Heimildir

Tímarit Hjartaverndar 1997; 34: 1. Tölublað.
Handbók Hjartaverndar 2008 - www.hjarta.is



Mun astminn koma í veg fyrir
að draumar hans rætist?

gsk GlaxoSmithKline

SERETIDE®
salmeterol/flutikason

Sérlyfjatexti á bls. 568

Syfja og akstur



Gunnar Guðmundsson

ggudmund@landspitali.is

Gunnar Guðmundsson
Sérfræðingur í lyflækningum, lungna- og gjörgæslulækningum
Landspítali Fossvogi
108 Reykjavík

Í febrúar 2008 hóf Umferðarstofa kynningu á þeim hættum sem fylgja syfju við akstur. Var það gert með málþingi, kynningum og auglýsingum í fjölmiðlum ásamt sérstakri vefsíðu sem finna má á www.15.is Um er að ræða mjög lofsvert framtak hjá Umferðarstofu. Syfja við akstur er verulegt vandamál sem vert er að beina að kastljósi og huga að úrbótum. Akstur er athöfn sem krefst mikillar árvekni og samræmingar á margvíslegri heilastarfsemi og samvinnu augna og útlima (1). Fjölgun umferðaróhappa hjá ökumönnum sem tala í farsíma á meðan á akstri stendur er augljóst dæmi um hvaða afleiðingar einbeitingarskortur getur haft. Á árunum 1998 til 2006 létust 16 manns í 10 umferðarslysum þar sem ökumenn sofnuðu undir stýri á Íslandi. Mikilvægt er að læknar séu á varðbergi fyrir því vandamáli sem syfja við akstur er. Dagsyfja er algengt vandamál sem allt að þriðjungur fullorðinna finnur fyrir á einhverju stigi. Orsakir dagsyfju eru fjöldamargar. Algeng orsök er of stuttur svefntími. Talið er að ónógur svefn sé afar mikilvæg orsök umferðarslysa þar sem þreyta ökumanns vegur þungt. Aðrar algengar ástæður dagsyfju eru hávaði og verkir sem trufla svefn. Þá eru mörg lyf sem breyta svefnstigum og getur það stuðlað að dagsyfju. Kæfisvefn er mikilvæg orsök dagsyfju. Talið er að 4% miðaldra karlmanna sé með kæfisvefn og allt að 2% kvenna. Auðvelt er að greina kæfisvefn með svefnrannsókn og til er árangursrík meðferð með bitgómi eða svefnhöndunartæki. Kæfisvefn á öllum stigum veldur aukinni hættu á umferðarslysum. Fjölrannsóknagreining á yfir 40 vísindagreinum sýndi vel aukna áhættu á umferðaróhöppum hjá fólki með kæfisvefn (2). Að meðaltali er áhættan aukin tvö- til þrefalt.

Nú fer sumarið í hönd með ferðalögum þar sem fólk ferðast í þúsundatali um vegi landsins. Oft er um að ræða helgarferðir í sumarhús eða tjaldstæði þar sem áfengi er haft um hönd og svefntími gjarna styttri en venjulega. Síðan er ekið heimleiðis eða á aðra áfangastaði og þá er veruleg hætta á syfju meðal bílstjóra. Hættan er mest síðdegis og að næturlagi. Ef syfju verður vart er mikilvægt að hætta akstri, leggja bifreiðinni á öruggum stað og hvíla sig í 15 mínútur. Við það dregur úr syfju og árvekni og einbeiting eykst.

Eru syfjaðir atvinnubílstjórar í aukinni hættu að lenda í umferðaróhöppum? Erlendar rannsóknir sýna að hjá þeim er sömuleiðis tvö- til þreföld áhætta á umferðaróhöppum (1,3). Þeir eru hins vegar mun meira á langkeyrslum á vegum landsins á ýmsum tímum sólarhrings og því er um að ræða meiri hættu en meðal almennings. Spurning vaknar því hvort nauðsynlegt sé að skima fyrir dagsyfju hjá atvinnubílstjórum á Íslandi og meðhöndla þá sem hafa sjúklega dagsyfju til þess að draga úr umferðarslysum. Þetta má gera með ýmsu móti. Leggja má spurningalista sem skimar fyrir dagsyfju og kæfisvefni fyrir þá sem fá aukin ökuréttindi og þegar slík réttindi eru endurnýjuð. Þá mætti einnig gera skimunarrannsókn fyrir kæfisvefni (3). Slíka rannsókn er hægt að gera á einfaldan hátt í heimahúsi yfir nótt.

Til að draga úr hættu á slysum í umferðinni og til að tryggja góð vinnuskilyrði fyrir atvinnubílstjóra hefur reglugerð ESB um akstur- og hvíldartíma ökumanna verið fylgt hér á landi. Hefur það valdið óánægju og sérstaða Íslands verið talin það mikil að þessar reglur eigi ekki við hér á landi. Vegna þessa sendi samgönguráðuneytið beiðni til Eftirlitsstofnunar EFTA um undanþágur fyrir Ísland frá nýrri reglugerð Evrópusambandsins um aksturs- og hvíldartíma ökumanna í samræmi við undanþáguheimildir reglugerðarinnar í apríl síðastliðnum. Mikilvægt er að tekið verði tillit til læknisfræðilegra þátta þegar um slíka undanþágu er fjallað svo að hún verði ekki til þess að auka slysahættu á íslenskum þjóðvegum. Nauðsynlegt er að hafa góð hvíldarsvæði meðfram þjóðvegum landsins svo bílstjórar geti hvílt sig við góðar aðstæður með reglulegu millibili og án þess að trufla aðra umferð. Æskilegt er að við slík svæði sé góð aðstaða, eins og salerni og veitingaþjónusta. Gallinn er sá að umferð á þjóðvegum landsins er ekki nægileg til þess að hægt sé að halda uppi þjónustu við slík svæði allan ársins hring nema á fáum stöðum.

Læknar ættu að muna eftir að spyrja sjúklinga um syfju við akstur og gera viðeigandi rannsóknir ef þörf krefur. Með því má fækka umferðarslysum.

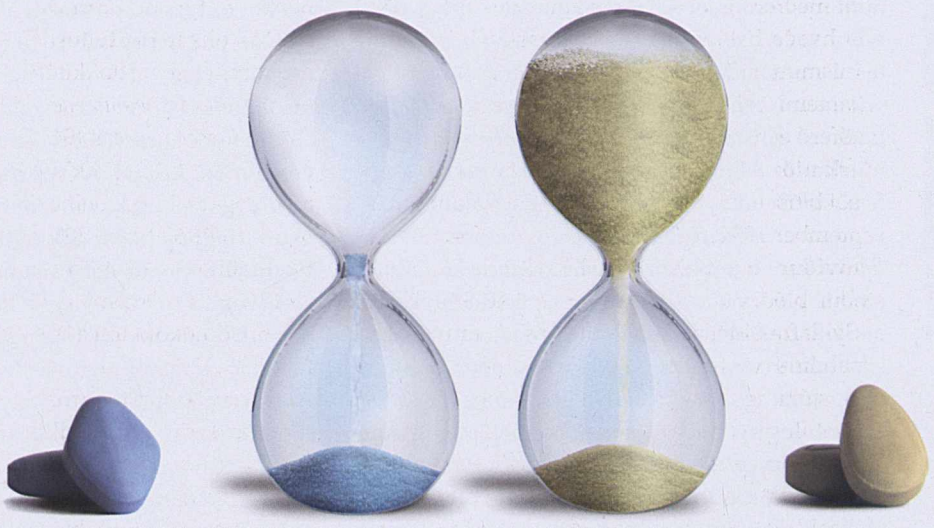
Sleepiness and driving

MD PhD
Specialist in Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine

Heimildir

1. Stradling J. Driving and obstructive sleep apnea. Thorax 2008; 63: 481-3.
2. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, et al. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. J Clin Sleep Med 2006 2: 193-200.
3. Gurubhagavatula I, Maislin G, Nkwuo JE Pack AI. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 371-6.

Cialis®
tadalafil



Þegar tíminn skiptir máli

Virkni Cialis varir í allt að

36 klukkustundir[1]

LIL070601

1. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Cialis og www.serlyfjaskra.is

Lilly

Sérlyfjatexti á bls. 568

Blóðsýkingar barna á Íslandi 1994-2005

Sigurður Árnason[1]
læknir

Valtýr Stefánsson Thors[2,5]
læknir

Þórólfur Guðnason[2,3]
barnalæknir

Karl G. Kristinsson[1,4]
sérfræðingur í sýklafræði

Ásgeir Haraldsson[1,2]
barnalæknir

Ágrip

Inngangur: Blóðsýkingar barna af völdum baktería geta verið alvarlegar. Skjót greining og viðeigandi meðferð geta skipt sköpum. Mikilvægt er að vita hvaða bakteríur eru algengastar hjá börnum á mismunandi aldri auk þess að þekkja sýklalyfjanæmi þeirra svo unnt sé að beita markvissri meðferð eða forvörnum.

Markmið: Að draga fram helstu þætti í faraldsfræði blóðsýkinga barna á Íslandi á tímabilinu 20. september 1994-16. mars 2005.

Efniviður og aðferðir: Allar jákvæðar niðurstöður blóðræktana hjá börnum 0-18 ára skráðar á Sýklafræðideild Landspítalans á rannsóknartímabilinu voru skoðaðar. Skráður var aldur og kyn sjúklings, tegund bakteríu sem ræktaðist, dagsetning sýnatöku og niðurstöður næmisprófa. Börnin voru flokkuð í fjóra aldurshópa; nýburar (≤30 daga), ungbörn (30 daga-1 árs), börn á leikskólaaldri (1-6 ára) og börn á skólaaldri (6-18 ára). Niðurstöður blóðræktana voru flokkaðar sem mengun, líkleg mengun, líkleg sýking eða sýking.

Niðurstöður: Alls ræktuðust bakteríur í 1253 sýnum frá 974 börnum á tímabilinu, 647 sýni frá drengjum og 606 frá stúlkum. Flestar jákvæðar ræktanir voru hjá börnum á fyrsta aldursári (594; 47,4%) og þar af voru 252 hjá nýburum (42,4% barna á fyrsta aldursári). Kóagúlasaneikvæðir stafýlókokkar ræktuðust í 465 tilfellum. Af þeim ræktunum sem flokkuðust sem sýkingar voru *Streptococcus pneumoniae* algengastar (103 tilfelli), *Staphylococcus aureus* (94 tilfelli) og *Neisseria meningitidis* (72 tilfelli). Ekki ræktaðist *N. meningitidis* af hjúpgerð C hjá neinu barni eftir að bólusetning barna hófst árið 2002. Algengustu hjúpgerðir pneumókokka hjá börnum á Íslandi voru 23, 6B, 7, 19 og 14. Ónæmi fyrir makrólíðum var hátt hjá pneumókokkum (19%) og streptókokkum af flokki A (33%).

Ályktun: Niðurstöðurnar gefa mikilvægar upplýsingar fyrir meðhöndlun barna með alvarlegar sýkingar og fyrirbyggjandi aðgerðir. Vaxandi ónæmi fyrir makrólíðum hindrar notkun þeirra við blinda meðferð hjá börnum með sýklasótt. Niðurstöður rannsóknarinnar sýna frábæran árangur bólusetningar barna gegn meningókokkum C auk þess sem þær gefa vísbendingu um mögulega gagnsemi af bólusetningum gegn ákveðnum hjúpgerðum pneumókokka.

Lykilorð: blóðsýkingar, *Streptococcus pneumoniae*, pneumókokkar, sýklalyfjanæmi, *Neisseria meningitidis*, meningókokkar.

ENGLISH SUMMARY

Árnason S, Thors VS, Guðnason Þ, Kristinsson KG, Haraldsson Á

Bacteraemia in children in Iceland 1994-2005

Objective: Positive blood cultures from children suggest serious bloodstream infections. Quick medical response with targeted therapy is important, taking the child's age and medical history into account. Antibiotic therapy and vaccination programs must be based on accurate knowledge of the prevalence and antibiotic susceptibility of the bacteria. The aim of this study was to investigate epidemiological parameters associated with positive blood cultures in children in Iceland from September 20th 1994 to March 16th 2005.

Materials and methods: All positive bacterial blood cultures from children 0-18 years of age identified at the Department of Clinical Microbiology of the Landspitali University Hospital during the study period. Age and sex of the children, bacterial aetiology, date of collection and results of antimicrobial susceptibility tests were registered. The children were divided into four age groups: neonates (≤30 days of age), infants (30 days to one year), preschool age (1-6y) and school age (6-18y). The blood cultures were classified as definite contamination, probable contamination, probable infection and definite infection.

Results: During the study period 1253 positive blood cultures were obtained from 974 children; 647 from boys and 606 from girls. Most of the blood cultures were from children less than one year old (594; 47.4%) of which 252 were neonates (42.4% of all children <1y of age). Coagulase negative staphylococci were the most commonly isolated organisms (37%). Of positive blood cultures considered definite infections *Streptococcus pneumoniae* was the most common (21.7%) followed by *Staphylococcus aureus* (19.8%) and *Neisseria meningitidis* (15.2%). *N. meningitidis C* was not isolated in children after a meningococcal C vaccination was launched in 2002. The most common pneumococcal serotypes/serogroups were 23, 6B, 7, 19 and 14. Macrolide resistance was common in pneumococci (19%) and group A haemolytic streptococci (33%).

Conclusion: The results provide important information for empirical antibiotical therapy and prophylactic measures such as vaccination. Increasing macrolide resistance limits their usefulness as empiric antibiotics in septic children. The results demonstrate the excellent efficacy of meningococcal C vaccination. Furthermore the results help in predicting the efficacy of pneumococcal vaccination of Icelandic children.

Key words: blood cultures, bacteraemia, sepsis, *Streptococcus pneumoniae*, antiobiotic sensitivity, *Neisseria meningitidis*, meningococcus.

Correspondence: Ásgeir Haraldsson, *asgeir@landspitali.is*

[1]Læknadeild HÍ, [2]Barnaspítala Hringsins, Landspítala, [3]Landlæknisembættið, [4]Sýklafræðideild, Landspítala, [5]Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht, Hollandi

Fyrirspurnir og bréfaskriftir:
Ásgeir Haraldsson, Barnaspítala Hringsins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.
asgeir@landspitali.is

Tafla I. *Túlkun á niðurstöðum blóðræktana barna á Íslandi 1994-2005.*

Flokkur I: Mengun*	**Flokkur IV: Sýking**
Bacillus sp.	*Acinetobacter*
Micrococcus sp.	*Bacteroides fragilis*
Propionibacterium	*Brevibacterium* sp.
Flokkur II: Líkleg mengun*	*Brevundimonas vesicularis*
Acidominimus	*Burkholderia cepacia*
Corynebacterium sp.	*Campylobacter jejuni*
Corynebacterium striatum	*Clostridium perfringens*
Gram jákvæðar bakteríur**	*Clostridium* sp.
Gram jákvæðir kokkar**	*Enterobacter*
Gram jákvæðir stafir**	*Enterococcus*
Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar	*Escherichia coli*
Lactococcus	*Fusobacterium* sp.
Leukonostoc	*Haemophilus* (ekki influenzae)
Staphylococcus sp.	*Haemophilus influenzae*
Streptococcus sp.	*Kingella kingae*
Streptococcus (ekki hemólýtískir)	*Klebsiella*
Viridans streptókokkar	*Listeria monocytogenes*
Veillonella sp.	*Moraxella*
Flokkur III: Líkleg sýking	*Neiss. meningitidis*
Gram jákvæðir loftfælnir kokkar***	*Nocardia* sp.
Gram jákvæðir loftfælnir stafir***	Non-fermenting Gram neikvæðir stafir
Gram neikvæðar bakteríur***	*Pseudomonas*
Gram neikvæðir loftfælnir stafir***	*Salmonella*
Gram neikvæðir stafir***	*Serratia*
Neisseria sp.	*Staph. aureus*
	Strept. hemólýtískur af hjúpg. A, B, D, G *Streptococcus pneumoniae*
	Xanthomonas maltophilia

*Ef blóðræktunarpör voru fleiri en eitt á 30 daga tímabili fluttist sú niðurstaða upp um flokk.

**Sýklafræðideild taldi að líklegast væri um mengun að ræða og gerði ekki frekari greiningu.

***Nánari greining torveld og ekki gerð af sýklafræðideild vegna kostnaðar.

Inngangur

Blóðsýkingar eru alvarlegar sýkingar sem geta verið af völdum sveppa, veira og sníkjudýra auk baktería. Skjót greining er ákaflega mikilvæg og þarf viðeigandi meðferð að vera áhrifamikil og markviss.

Grunur um blóðsýkingu getur vaknað við ólík og stundum ósérhæfð einkenni (1). Hækkun á líkamshita er eitt megineinkenni blóðsýkinga en bakteríur hafa ræktast hjá 3-15% barna og fullorðinna með hita (2). Sumir sjúklingar geta þó verið hitalausir, til dæmis nýburar eða ónæmisbældir einstaklingar, en ekkert ákveðið hitamynstur fylgir blóðsýkingu (1). Aukinn fjöldi hvítra blóðkorna í blóði og þá einkum daufkyrninga eru einnig vísbendingar um blóðsýkingar (3).

Ef grunur er um blóðsýkingu skal hefja meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum hið fyrsta. Þegar niðurstöður næmisprófs liggja fyrir má skipta út breiðvirku lyfjunum fyrir sértækari sýklalyf.

Blóðsýkingar hjá börnum eru algengar á nýburaskeiðinu (fyrstu 30 dögunum eftir fæðingu) og hafa margar rannsóknir á blóðsýkingum barna beinst að nýburum. Blóðsýkingar nýbura eru mjög alvarlegar og fylgir þeim há dánartíðni (4). Í rannsókn á faraldsfræði blóðsýkinga hjá nýburum á Íslandi á árunum 1976-1995 voru blóðsýkingar staðfestar hjá tveimur af hverjum 1000 lifandi fæddum börnum og dánartíðni var 17% (4). Blóðsýkingar nýbura er gott dæmi um hvernig faraldsfræði smitsjúkdóma breytist með tímanum. Í upphafi 20. aldar voru nýburasýkingar af völdum hemólýtískra streptókokka af hjúpgerð A (GAS) algengastar (5). Um miðbik aldarinnar fóru sýkingar af völdum *E. coli* að verða algengar (5) en frá því á áttunda áratugnum hafa hemólýtískir streptókokkar af hjúpgerð B (*Streptococcus agalacticae*, GBS) verið algengastir hjá nýfæddum börnum (5-8). Reikna má með að í það minnsta 5% allra nýbura á Íslandi hafi jákvæða GBS yfirborðsræktun við fæðingu sé móðir ekki meðhöndluð með sýklalyfjum í fæðingu (9). Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar (KNS) eru einnig vaxandi vandamál hjá nýburum á Íslandi (4).

Pensillínónæmir og fjölónæmir pneumókokkar eru vaxandi vandamál víða um heim en í Taiwan hefur verið lýst pensillínónæmi hjá 70% pneumókokka sem ræktast frá nefkoki barna (10). Í nýlegri rannsókn á erythromycin og pensillínónæmi pneumókokka í Evrópu er því spáð að algengi pensillínónæmis bakteríunnar geti orðið 20,4% og algengi ónæmis fyrir báðum lyfjunum geti orðið 8,9% (11). Hér á landi hafa pensillínónæmir pneumókokkar aðallega verið af stofngerðum 6B, 19F og 23 (12). Ónæmir stofnar af *E. coli* hafa einnig gert vart við sig erlendis. Í Danmörku er ónæmi *E. coli* fyrir ampisillini og gentamicini ennþá lágt en í Kanada hefur ónæmi bakteríunnar fyrir ampisillini og gentamicini meðal nýbura valdið áhyggjum auk þess sem nýlega var lýst ónæmi fyrir ampisillini í 68% *E. coli* baktería á Spáni (6, 13, 14).

Þekking á faraldsfræði blóðsýkinga og sýklalyfjanæmi helstu baktería er undirstaða markvissrar meðferðar á blóðsýkingum barna jafnt sem fullorðinna. Að sama skapi er mikilvægt að þekkja algengustu undirtegundir baktería. Slík þekking er nauðsynleg bæði við mat á réttri sýklalyfjameðferð og þegar meta á gagnsemi hugsanlegra bólusetninga gegn ákveðnum bakteríum hjá börnum. Loks er stöðugt mat á næmi baktería fyrir sýklalyfjum nauðsynlegt. Eftirfarandi rannsókn var því unnin til að varpa ljósi á helstu þætti í faraldsfræði blóðsýkinga barna á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Við rannsóknina voru athugaðar allar jákvæðar niðurstöður blóðræktana barna frá fæðingu að 18 ára aldri unnar á Sýklafræðideild Landspítala Hringbraut. Rannsóknartímabilið náði frá 20. september 1994 til 16. mars 2005. Blóðsýnin eru frá Barnaspítala Hringsins auk innsendra sýna frá öðrum heilbrigðisstofnunum. Heildarfjöldi blóðræktana hjá börnum á tímabilinu er ekki þekktur. Jákvæðar ræktanir frá mænuvökva voru skoðaðar sérstaklega.

Sýklafræðideild Landspítala notaði þrjú kerfi til ræktunar á bakteríum úr blóði á þessu tímabili. Fram til 1996 var notast við BacTec kerfið (Becton, Dickinson and Company, Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Maryland) því næst ESP DIFCO (Difco Laboratories, Detroit, Michigan) fram til 2002 en í kjölfarið var notast við BacTAlert (Organon Teknika Corp., Durham, Norður-Karólína) ræktunarkerfið.

Næmi bakteríanna var prófað fyrir helstu sýklalyfjum með skífuprófum samkvæmt aðferðum, skilmerkjum og stöðlum NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, síðar Clinical Laboratory Standard Institute) (15). Niðurstöður næmisprófsins eru tilgreindar sem S (Susceptible), R (Resistant) eða I (Intermediate) eftir því hvort bakterían er vel næm, ónæm eða með lélegt næmi fyrir viðkomandi lyfi (16). Næmi sumra baktería (til dæmis pneumókokka) var einnig prófað fyrir tilteknum sýklalyfjum með því að mæla lágmarksheftistyrk viðkomandi sýklalyfs með svokölluðu E-prófi (E-test, AB Biosystems, Solna, Svíþjóð).

Pneumókokkar töldust fjölónæmir ef um ónæmi fyrir þremur eða fleiri sýklalyfjum var að ræða. Pneumókokkar voru hjúpgerðargreindir með latex kekkjunarprófi með mótefnum frá Statens Serum Institut (Kaupmannahöfn).

Aldur barnanna var miðaður við dagsetningu sýnatöku. Börnin voru flokkuð í fjóra aldurshópa: nýburar (30 daga gömul eða yngri), ungbörn (30 daga - 1 árs), börn á leikskólaaldri (1-6 ára) og börn á skólaaldri (6-18 ára).

Hver jákvæð blóðræktun sýkladeildarinnar flokkaðist sem sjálfstætt tilvik ef ekki þótti sýnt að um endurtekna ræktun sömu sýkingar væri að ræða. Álitið var að ef sama baktería með nákvæmlega sama lyfjanæmi ræktaðist oftar en einu sinni úr sama einstaklingnum á 30 daga tímabili væri um sömu sýkingu að ræða.

Skráð var sérstaklega hvort jákvæð ræktun væri bæði úr blóði og mænuvökva. Þar sem oft getur verið erfitt að ná blóði til ræktunar úr litlum alvarlega veikum börnum voru jákvæðar ræktanir úr mænuvökva án blóðræktana taldar jafngildar jákvæðum blóðræktunum í þessari rannsókn.

Tafla II. *Algengustu bakteríur í blóðræktunum barna á Íslandi 1994-2005.*

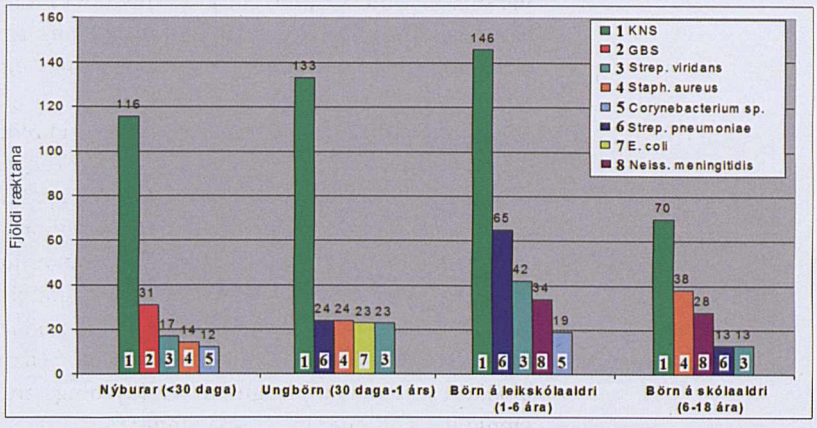
Baktería	Grams litun	Fjöldi	Hlutfall
Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar	Jákvæð	465	37,1%
Streptococcus pneumoniae	Jákvæð	103	8,2%
Viridans streptókokkar	Jákvæðr	95	7,6%
Staphylococcus aureus	Jákvæð	94	7,5%
Micrococcus sp.	Jákvæð	76	6,1%
Neisseria meningitidis	Neikvæð	72	5,7%
Corynebacterium sp.	Jákvæð	63	5,0%
Escherichia coli	Neikvæð	47	3,8%
Hemólýtískir streptókokkar af hjúpgerð B	Jákvæð	42	3,4%
Enterococcus sp.	Jákvæð	26	2,1%
Propionibacterium	Jákvæð	26	2,1%
Hemólýtískir streptókokkar af hjúpgerð A	Jákvæð	15	1,2%

Niðurstöður blóðræktananna voru túlkaðar sem mengun, líkleg mengun, líkleg sýking og sýking eftir eðli þeirrar bakteríu sem ræktaðist (tafla I).

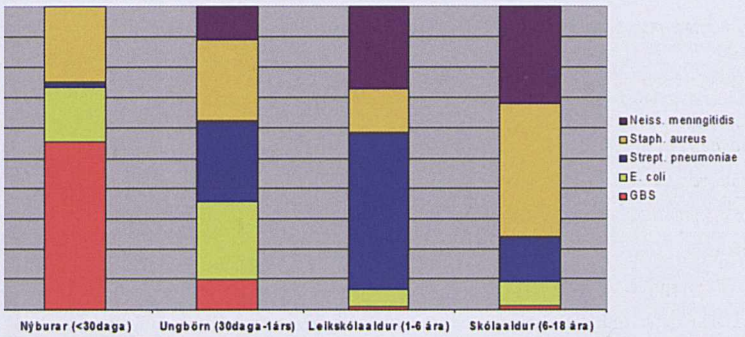
Unnið var með öll gögn á ópersónugreinanlegan hátt í Microsoft Excel. Rannsóknin var unnin með leyfum Persónuverndar, Siðanefndar Landspítala og forstjóra.

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu ræktuðust bakteríur í 1253 sýnum frá 974 börnum á aldrinum 0-18 ára. Ef undanskilin eru árin 1994 og 2005 (þar sem aðeins liggja fyrir niðurstöður hluta þeirra ára) þá voru 119,4 jákvæðar ræktanir á hverju ári (miðgildi 124,5; spönn 84 til 147). Jákvæðar ræktanir frá mænuvökva án blóðræktunar voru 120. Drengir voru 52,4% þýðisins og komu 51,6% jákvæðra blóðræktana frá þeim en stúlkur voru 47,6% með 48,4% allra jákvæðra ræktana. Meðalaldur barnanna var 3,24 ár (miðgildi 1,14 ár; spönn 0 til 18 ár).



Mynd 1. *Algengustu bakteríur í blóðræktunum barna á Íslandi 1994-2005; skipt eftir aldursflokkum.*



GBS: Hemólýtískir streptókokkar af hjúpgerð B.

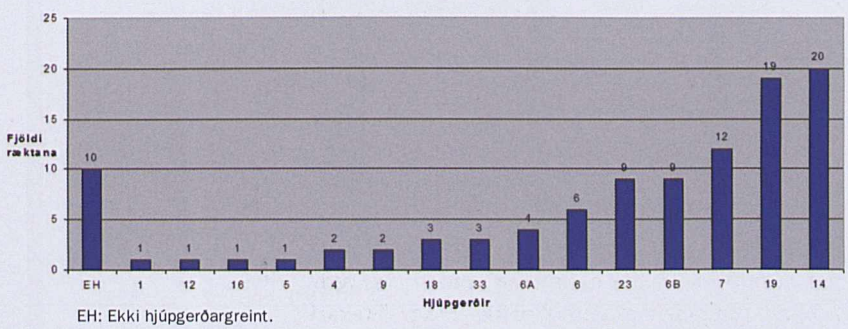
Mynd 2. *Hlutfallslegt vægi algengustu baktería sem metnar voru sem sýking eða líkleg sýking í jákvæðum blóðræktunum barna á Íslandi 1994-2005 eftir aldursflokkum.*

Hjá börnum á fyrsta aldursári voru 594 jákvæðar blóðræktanir og þar af voru 252 hjá nýburum (42,4%). Hjá börnum á leikskólaaldri ræktuðust bakteríur í 430 sýnum en í 229 sýnum hjá börnum á skólaaldri.

Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar (37,1%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%), viridans streptókokkar (7,6%) og *Staphylococcus aureus* (7,5%) voru algengustu bakteríurnar (tafla II). Af öllum jákvæðum blóðræktunum voru 1067 af völdum Gram jákvæðra baktería (85,2%) og 186 af völdum Gram neikvæðra (14,8%). Algengustu Gram neikvæðu bakteríurnar (tafla II) voru *Neisseria meningitidis* (5,7%) , *E. coli* (3,8%) og Klebsiella (0,6%).

Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar voru algengustu bakteríurnar í öllum aldursflokkunum en misjafnt var eftir aldursflokki hvaða bakteríur fylgdu í kjölfarið (mynd 1). Bakteríurnar höfðu ólíkt hlutfallslegt vægi milli aldursflokka. Þannig voru GBS sýkingar áberandi meðal nýbura en pneumókokkar meðal barna á leikskólaaldri (mynd 2).

Samkvæmt túlkun okkar á niðurstöðum hverrar blóðræktunar töldust flestar blóðræktanir vera líkleg mengun (606 tilfelli, 48,4%). Næstflestar töldust vera sýking (475; 37,9%), þá mengun (114; 9,1%) og loks líkleg sýking (58; 4,6%). Sýkingar af völdum *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* og *Neisseria meningitidis* voru algengastar þegar skoðaðar voru sérstaklega sýkingar og líklegar sýkingar (tafla III).



EH: Ekki hjúpgerðargreint.

Mynd 3. *Sundurliðun pneumókokka eftir hjúpgerðum úr blóðsýkingum barna (0-18 ára) á Íslandi 1994-2005.*

Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar ræktuðust í 465 af 1253 jákvæðum blóðræktunum tímabilsins (37,1%). Af þeim töldust 427 vera líkleg mengun (91,8%) og 38 líkleg sýking (8,2%).

Pneumókokkar voru algengasti sýkingarvaldur rannsóknartímabilsins ef litið er til þeirra blóðræktana sem flokkuðust sem sýkingar og líklegar sýkingar. Pneumókokkar ræktuðust alls 103 sinnum frá 97 börnum á tímabilinu en þeir voru hlutfallslega algengastir hjá börnum á leikskólaaldri (63,1%). Hjúpgerðir 7, 19 og 14 af *Streptococcus pneumoniae* voru algengustu hjúpgerðirnar á rannsóknartímabilinu (mynd 3). Tíu stofnar voru ekki hjúpgerðargreindir. Að meðaltali ræktuðust pneumókokkar frá tæplega tíu börnum á ári; sjaldnast 1998 og 1999 (frá átta börnum) en oftast árið 1995 (frá tólf börnum).

Alls ræktuðust fjölónæmir pneumókokkar níu sinnum frá jafnmörgum einstaklingum á rannsóknartímabilinu auk tveggja tilfella með ónæmi fyrir tveimur lyfjum en lélegu næmi við einu eða fleiri lyfjum til viðbótar. Í fjórum tilvikum var um hjúpgerð 6B að ræða. Hin tilvikin voru af hjúpgerðum 6, 14 og 19. Í einu tilfelli reyndist vera ónæmi fyrir pensillíni (hjúpgerð 6) en á rannsóknartímabilinu kom að auki fram lélegt næmi fyrir pensillíni í 16 tilvikum. Pneumókokkar voru í 83 tilvikum af 103 næmir fyrir erythromycini (80,6%), 19 sinnum var um ónæmi gegn lyfinu að ræða en í einu tilviki var ekki gert næmispróf.

Staphylococcus aureus var önnur algengasta bakterían af líklegum sýkingarvöldum. Bakterían ræktaðist 94 sinnum á tímabilinu úr 84 einstaklingum og var í öllum tilvikum flokkuð sem sýking. Þrjátíu og átta ræktanir voru frá börnum á fyrsta aldursári (40,4%). Allir stofnar *Staphylococcus aureus* voru næmir fyrir vancomycini, gentamicini og oxacillini. Í einu tilviki reyndist vera lélegt næmi fyrir clindamycini og tvisvar ónæmi fyrir erythromycin. Flestar *Staph. aureus* sýkingar greindust í júlí og ágúst en munurinn var ekki marktækur.

Sjötíu og tvö tilfelli af *Neisseria meningitidis* greindust á rannsóknartímabilinu; 42 af hjúpgerð B (58,3%) og 30 af hjúpgerð C (41,7%). Sex tilfelli af hjúpgerð C greindust árið 2002 en bakterían ræktaðist ekki eftir það á rannsóknartímabilinu (mynd 4).

Sextíu tilfelli greindust af hemólýtískum streptókokkum á rannsóknartímabilinu. Af þeim voru 42 tilfelli af flokki B, fimmtán af flokki A, þrjú af flokki G og eitt af flokki D.

Af 42 tilfellum GBS sýkinga voru 40 á fyrsta aldursárinu (95%). Af þeim 40 tilfellum voru 31 tilfelli á fyrsta mánuði ævinnar og 39 á fyrstu þremur mánuðunum. Allir hemólýtískir streptó-

kokkar á tímabilinu voru næmir fyrir pensillíni en af fimmtán tilfellum hemólýtískra streptókokka af hjúpgerð A voru fimm tilfelli ónæm fyrir erythromycini (33%).

Umræður

Rannsókn okkar sýnir hvaða bakteríur eru algengastar í blóðsýkingum hjá mismunandi aldurshópum barna og hvert sýklalyfjanæmi bakteríanna er. Upplýsingarnar eru gagnlegar þegar ákveða þarf reynslulyfjameðferð með sýklalyfjum. Auk þess má styðjast við upplýsingarnar við skipulagningu á fyrirbyggjandi aðgerðum gegn ákveðnum bakteríum.

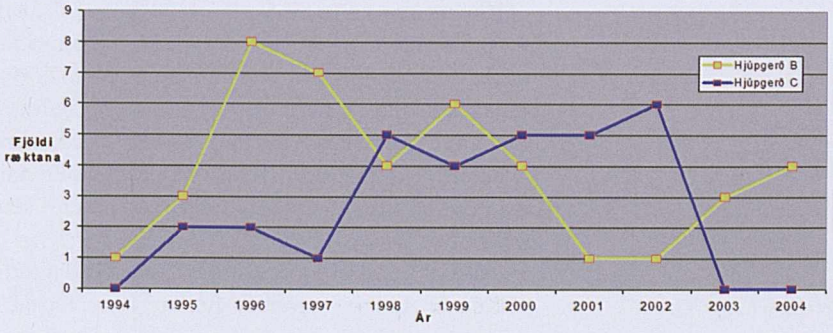
Niðurstöður okkar staðfesta að blóðsýkingar eru hlutfallslega algengastar á fyrsta aldursári barna en tæplega helmingur blóðsýkinganna var hjá börnum innan eins árs aldurs. Þessi aldurshópur var þó eingöngu um 5% allra barna undir 18 ára á landinu á tímabilinu (17). Ákveðnar bakteríur greindust einkum hjá börnum á fyrsta aldursári; en þar má helst nefna GBS og *E. coli* sem er í samræmi við erlendar rannsóknir (7, 18). Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar ræktuðust oftast úr blóðræktunum. Niðurstöðurnar voru hins vegar flokkaðar sem líkleg mengun í 91,8% tilvika en sem líkleg sýking í 8,2% tilvika. Þó þetta hlutfall sé hátt ber að hafa í huga að oft getur reynst erfitt að draga blóð úr ungum börnum og stundum er notast við ræktanir frá æðaleggjum þrátt fyrir þekkt vandkvæði þess, einkum með tilliti til bakteríumengunar.

Í yfirliti yfir blóðsýkingar á Landspítala árin 1990-1994 kemur fram að hlutfall kóagúlasa neikvæðra stafýlókokka var 14,5% en hafði þá hækkað úr 6,5% frá síðustu athugun 1982-1983 (19). Aukning á KNS sýkingum hjá nýburum hefur einnig verið lýst hér á Íslandi (4). Samkvæmt okkar rannsókn er 7,1% af sýkingum og líklegum sýkingum rannsóknartímabilsins af völdum KNS en frekari klínískar athuganir og yfirferð sjúkraskráa þyrfti til að kanna hvort staðfesta mætti þá tölu. Þó er ljóst að hlutfall KNS sýkinga er að aukast og má ef til vill rekja þetta til aukinna framfara í læknisfræði með auknum fjölda aðgerða og tækja og notkunar æðaleggja; oft í sambandi við stranga ónæmisbælandi meðferð. Einnig er árangur af meðferð minnstu fyrirburanna betri en áður og eykur það vafalítið fjölda KNS sýkinga í tengslum við æðaleggi og tækjanotkun.

Samkvæmt okkar rannsókn voru pneumókokkar algengasta ástæða jákvæðra blóðræktana er töldust sýkingar. Há tíðni sýkinga af þeirra völdum er í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna (6, 18, 20-22). Einnig er það í samræmi

Tafla III. *Algengustu bakteríur blóðsýkinga barna á Íslandi 1994-2005 úr flokkum sýkinga og líklegra sýkinga.*

Bakteríutegund	Fjöldi ræktana	Hlutfall af sýkingum og líklegum sýkingum
Streptococcus pneumoniae	103	19,3%
Staphylococcus aureus	94	17,6%
Neisseria meningitidis	72	13,5%
Escherichia coli	47	8,8%
Hemólýtískir streptókokkar af hj. B	42	7,9%
Kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar	38	7,1%
Enterococcus sp.	26	4,9%
Hemólýtískir streptókokkar af hj. A	15	2,8%
Klebsiella sp.	11	2,1%
Haemophilus influenzae	8	1,5%
Samtals:	456	85,5%



Mynd 4. *Hjúpgerðir meningókokka úr blóðsýkingum barna (0-18 ára) á Íslandi 1994-2005.*

við fyrri rannsóknir að sýkingin er hlutfallslega algengust meðal leikskólabarna (12) en börn á þessum aldri bera oft bakteríuna í nefkoki og vegna mikilla návista barnanna smitast hún greiðlega.

Sýklalyfjaónæmi pneumókokka hefur verið algengt á Íslandi samanborið við önnur lönd í Norður-Evrópu (12, 23, 24). Fjölónæmi pneumókokka meðal leikskólabarna er talið tengjast mikilli sýklalyfjanotkun í þeim aldurshópi. Áhugaverður árangur hefur náðst í baráttunni við ónæma pneumokókka á Íslandi en afar mikilvægt er að fylgjast grannt með þróun þeirra (25). Algengustu hjúpgerðir pneumókokka á rannsóknartímabilinu voru 7, 14 og 19. Þeir fjölónæmu stofnar sem ræktuðust á tímabilinu voru af hjúpgerðum 6, 6B, 14 og 19. Hér á landi hafa verið rannsökuð bæði níugild (PCV9) og ellefugild (PCV11) bóluefni gegn pneumókokkum (26). Ellefugilda bóluefnið inniheldur sömu hjúpgerðir og sjögilda bóluefnið Prevnar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F) auk hjúpgerða 1, 3, 5 og 7F (26). Samkvæmt okkar rannsókn var í 84% tilfella um að ræða hjúpgerðir sem finnast í ellefugilda bóluefninu. Með bólusetningu hér á landi mætti því mögulega koma í veg fyrir stóran hluta þeirra pneumókokkasýkinga. Frekari rannsóknir á bólusetningu gegn pneumókokkum hér á landi eru því mjög áhugaverðar.

Sýkingar af völdum *Staphylococcus aureus* reyndust önnur algengasta ástæða blóðsýkinga barna á Íslandi samkvæmt okkar niðurstöðum og hlutfallslega algengust hjá börnum á skólaaldri. Bakterían er algengur meinvaldur í blóðsýkingum samkvæmt fyrri rannsóknum en mjög misjafnt er hvaðan sýkillinn berst í blóðið (6, 18, 20-22). Bakterían er algengur sýkill inni á spítala, í umhverfi okkar og meðal sjúklinga í langvarandi lyfjameðferð en samkvæmt nýlegri yfirlitsgrein hefur algengi hennar aukist í öllum þeim tegundum sýkinga (27). Nýgengi *Staphylococcus aureus* sýkinga jókst til dæmis í Danmörku úr 2,7/100.000 í 19,2/100.000 á árunum 1960-1990 og er það aðallega rakið til aukningar á spítalasýkingum (27). Athyglisvert væri í framhaldi af þessari rannsókn okkar að kanna ástæður blóðsýkinga af völdum *Staphylococcus aureus* hjá íslenskum börnum með tilliti til undirliggjandi orsaka og smitleiða. Hátt hlutfall *Staphylococcus aureus* sýkinga hjá börnum á skólaaldri mætti ef til vill rekja til barna í krabbameinsmeðferð þar sem mörg þeirra eru á skólaaldri (28) eða til hugsanlegrar aukinnar nýgengi beinsýkinga á þeim aldri, svo dæmi séu tekin (29).

Allir stofnar *Staphylococcus aureus* á rannsóknartímabilinu reyndust næmir fyrir oxacillini, vancomycini og gentamicini. Þessar niðurstöður eru sambærilegar við önnur Norðurlönd og Norður-Evrópu þar sem methicillinónæmir stafýlókokkar (MÓSAr) eru minna en 1% stafýlókokka en yfir 40% í Suður- og Vestur-Evrópu (30). Afar mikilvægt er að halda þeirri stöðu en MÓSAr eru orðið mikið vandamál innan heilbrigðisstofnana í Bandaríkjunum (30). MÓSA má í flestum tilvikum meðhöndla með vancomycini en MÓSAr ónæmir fyrir vancomycini hafa komið fram, meðal annars í Bandaríkjunum og Japan (31). Þótt næmi *Staphylococcus aureus* fyrir gentamicini sé gott (hefur verið lýst 15% í Evrópu (32)) þá er rétt að geta þess að það er ekki lyf sem mælt er með að notað sé eitt sér við stafýlókokkasýkingar en oxacillin er kjörlyf við sýkingum orsökuðum af methicillinnæmum staphýlókokkum.

Af 42 tilfellum hemólýtískra streptókokka af flokki B í okkar rannsókn var 31 hjá nýburum. GBS hefur áður verið lýst sem algengustu sýkingum nýbura á Íslandi (23%) á árunum 1976-1995 (4). Nýburasýkingar af völdum GBS geta verið mjög alvarlegar en meðhöndlun nýbura með pensillíni hefur verið rannsökuð sem og meðhöndlun mæðra á meðgöngu (8, 9). Hér á landi hefur verið sýnt fram á mögulegan ávinning þess að leita að GBS berum á meðgöngu og meðhöndla alla bera í fæðingu (9). Erlendis hefur verið lýst ávinningi af því að gefa nýburum pensillíngjafir innan við klukkutíma eftir fæðingu óháð því hvort móðirin sé GBS beri (8) þó svo útbreidd sýklalyfjagjöf sé skiljanlega mjög umdeild. Á Íslandi hefur nýgengi snemmkominna GBS sýkinga fækkað meðal nýbura en nýgengi síðkominna sýkinga aukist (33).

Af 15 tilfellum hemólýtískra streptókokka af hjúpgerð A á rannsóknartímabilinu voru fimm þeirra ónæm fyrir erythromycini en öll tilfelli hemólýtískra streptókokka voru næm fyrir pensillíni. Erythromycin og aðrir makrólíðar eru algeng sýklalyf, einkum ef um pensillínofnæmi er að ræða. Þar sem þriðjungur hemólýtískra streptókokka af hjúpgerð A og fimmtungur pneumókokka reyndist ónæmur fyrir erythromycini er varasamt að treysta makrólíðum einum og sér sem fyrstu lyfjum við þessum sýkingum.

Bólusetningar barna gegn *N. meningitidis* C hófust hér á landi árið 2002. Öll börn 0-18 ára voru bólusett og síðan þá eru öll börn bólusett strax á fyrsta ári. Þar sem bakterían ræktaðist ekki í blóði barna eftir það ár þykir ljóst að bólusetningar hafi tekist mjög vel en á árunum 1995-2002 ræktaðist bakterían 3,75 sinnum á ári samkvæmt okkar rannsókn. Frá því að bólusetning hófst hafa einungis sjö einstaklingar greinst hér á landi með staðfesta sýkingu af völdum meningókokka C en sex þeirra voru yfir tvítugt (34, 35). Eitt þriggja ára gamalt barn greindist með bakteríuna árið 2007 en það barn hafði ekki verið bólusett gegn meningókokkum C (34). Þetta undirstrikar enn frekar gagnsemi og mikilvægi bólusetningarinnar.

Með niðurstöður þessarar rannsóknar að leiðarljósi erum við betur í stakk búin til að bregðast fljótt og hratt við þegar grunur vaknar um blóðsýkingu hjá börnum. Einnig er ljóst að lyfjanæmi ákveðinna baktería er enn gott fyrir pensillínlyfjum og meðferð með beta laktam lyfjum gegn streptókokkum, meningókokkum og pneumókokkum er áfram gild. Ónæmi gegn makrólíðum hefur þó farið vaxandi. Þar við bætist að við höfum nú frekari upplýsingar um bakteríur og sýklalyfjanæmi sem gætu verið afar gagnlegar við ákvarðanatöku um mögulegar bólusetningar barna á Íslandi. Einnig er ljóst að huga verður að möguleikum til bættrar sýnatöku í ljósi þess að nokkuð margar ræktanir flokkuðust sem mengun.

Niðurstöður okkar um blóðsýkingar eru því bæði fróðlegar en umfram allt gagnlegar við ákvarðanir um meðhöndlun barna á Íslandi og fyrirbyggjandi aðgerðir gegn sýkingum.

Þakkir

Þakkir fær Helga Erlendsdóttir fyrir aðstoð við öflun upplýsinga úr gögnum sýklafræðideildar Landspítalans.

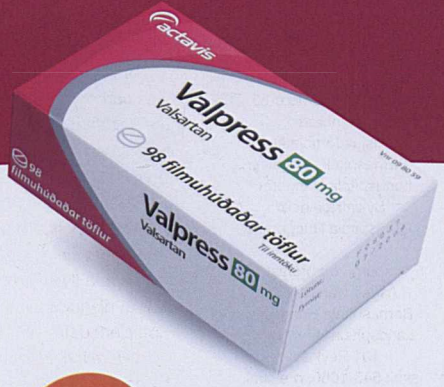
Heimildir

1. Vaughan VC, McKay JR. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Tenth ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1975.
2. Reller BL, Sexton DJ. Technique of obtaining blood cultures for the detection of bacteremia. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA: UpToDate; 2005.
3. Lee G, Harper M. Risk of Bacteremia for Febrile Young Children in the Post–Haemophilus influenzae Type b Era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 624-8.
4. Pálsson G, Dagbjartsson A, Jónsdóttir KE, Bergsteinsson H, Friðgeirsson G, Biering G. Breytingar á faraldsfræði alvarlegra nýburasýkinga á Íslandi 1976-1995. Læknablaðið 1996; 82(fylgirit 34): 52-3.
5. Krugman, Katz, Gershon, Wilfert. Infectious diseases of children. Eighth ed. Missouri: The C.V. Mosby Company; 1985.
6. Perez Lopez A, Gimenez M, Rodrigo C, Alonso A, Prat C, Ausina V. Seven-year review of paediatric bacteraemias diagnosed in a Spanish university hospital. Acta Paediatr 2003; 92: 854-6.
7. Berger A, Salzer HR, Weninger M, Sageder B. Aspock C. Septicaemia in an Austrian neonatal intensive care unit: a 7-year analysis. Acta Paediatr 1998; 87: 1066-9.
8. Patel DM, Rhodes PG, LeBlanc MH, Graves GR, Glick C, Morrison J. Role of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcus infection. Acta Paediatr 1999; 88: 874-9.
9. Bjarnadóttir I, Hauksson A, Kristinsson KG, Vilbergsson G, Pálsson G, Dagbjartsson A. Beratíðni b-hemólýtískra streptókokka af flokki B meðal þungaðra kvenna á Íslandi og smitun nýbura. Læknablaðið 2003; 89: 111-5.
10. Chiou CC, Hseih KS. Pneumococcal infection in children: rational antibiotic choice for drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Acta Paediatr Taiwanica 2003; 44: 67-74.
11. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive Streptococcus pneumoniae in Europe. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1045-50.
12. Kristinsson KG. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. Microbial Drug Resistance-Mechanisms Epidemiol Dis 1995; 1:121-5.
13. Bangsborg JM, Jarlöv JO, Scheibel J. Community-acquired bacteremia in Copenhagen County, Denmark, 1991-2000: Combined resistance to Penicillin and Gentamicin has not increased. In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstracts p. 484; 2001 September and December; Chicago 2001.
14. Friedman S, Shah V, Ohlsson A, Matlow AG. Neonatal escherichia coli infections: concerns regarding resistance to current therapy. Acta Paediatr 2000; 89: 686-9.
15. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9 ninth ed. Pennsylvania, USA Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
16. http://volgur.landspitali.is/GoProWeb/gpweb.nsf/htmlpages/index.html. Upplýsingar sóttar 17. janúar 2008.
17. www.hagstofa.is. Hagstofa Íslands. Upplýsingar sóttar 30. maí 2005.
18. Olivier C, Doit C, Moniot-Ville N, Laurent C, Bingen E. Community-acquired bacteremia (CAB) in children: a one-year survey in France. In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstracts p. 264; 2001 September and December; Chicago 2001.
19. Guðmundsdóttir A, Kristinsson KG, Teitsdóttir I, Antonsdóttir S. Yfirlit yfir blóðsýkingar á Landspítalanum 1990-1994. Læknablaðið 1996; 82(Fylgirit 31): 17.
20. Cotton MF, Burger PJ, Bodenstein WJ. Bacteraemia in children in the south-western Cape. A hospital-based survey. S Afr Med J Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde 1992; 81: 87-90.
21. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 695-701.
22. Peltola H, Salomaa T, Sivonen A, Renkonen OV. Septicemia in a university pediatric hospital: a five-year analysis of the bacterial and fungal isolates and outcome of the infections. Scand J Infect Dis 1987; 19: 277-82.
23. Hjaltested EKR, Bernatoniene J, Erlendsdóttir H, et al. Resistance in respiratory tract pathogens and antimicrobial use in Icelandic and Lithuanian children. Scand J Infect Dis 2003; 35: 21-6.
24. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurðsson JA, Stefánsdóttir G, Mölstad S, Guðmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. BMJ 1996; 313: 387-91.
25. Arason VA SJ, Erlendsdóttir H, Guðmundsson S, Kristinsson KG. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: A 10-year follow up. Microb Drug Resist 2006; Fall;12: 169-76.
26. Sigurðardóttir ST, Jónsdóttir I, Guðnason T, et al. Effect og 11-valent conjugated pneumococcal vaccine (Pnc) on pneumococcal colonization in children at 2 years of age. In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001, abstracts p. 258.
27. Fowler VG, Sexton DJ, Kaplan SL. Epidemiology of and risk factors for bacteremia due to Staphylococcus aureus infection in children. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA: UpToDate; 2005.
28. Alfreðsdóttir IH, Thors VS, Guðnason Þ, et al. Blóðsýkingar barna með æxli og illkynja sjúkdóma 1991-2003: Læknablaðið 2008; 94;531-539.
29. Másson AT, Jónmundsson GK, Erlendsdóttir H, Kristjánsson M, Kristinsson KG, Haraldsson A. Osteomyelitis and septic arthritis in Icelandic children during 1996-2005. 5th Worlds Society for Pediatric Infectious Diseases - WSPID Abstr p 125; Bangkok, Thailand, Nov 15-18, 2007.
30. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1627-34.
31. Centers for Disease C, Prevention. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus--New York, 2004. MMWR Morbidity & Mortality Weekly Report 2004; 53: 322-3.
32. Schmitz FJ, Krey A, Geisel R, Verhoef J, Heinz HP, Fluit AC. Susceptibility of 302 methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from 20 European university hospitals to vancomycin and alternative antistaphylococcal compounds. SENTRY Participants Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 528-30.
33. Ólafsdóttir GL, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Pálsson G, Haraldsson A. Changing Incidence of Haemolytic Streptococcus type B in Iceland. 5th Worlds Society for Pediatric Infectious Diseases - WSPID Abstract p 136; Bangkok, Thailand, Nov 15-18, 2007.
34. www.landlaeknir.is/lisalib/getfile.aspx?itemid=3388 Farsóttafréttir Landlæknisembættisins. Upplýsingar sóttar 24. janúar 2008.
35. www.landlaeknir.is/Uploads/FileGallery/Farsotta–frettir%202006/Januar_ 1.2006_Farsottafrettir.pdf. Farsótta–fréttir Landlæknisembættisins. Upplýsingar sóttar 24. janúar 2008.

Grein móttekin 10.5.2008, samþykkt til birtingar 16.6.2008

Þú hefur það í hendi þér





Valpress – *valsartan 80 og 160 mg*

– *Angíótensín II viðtakablokki*

actavis

hagur í heilsu

Sérlyfjatexti á bls. 567

HVÍTA HÚSIÐ / SÍA · 07-1764 / ACTAVIS 700142

Blóðsýkingar barna með æxli og illkynja sjúkdóma 1991-2000

Inga Huld Alfreðsdóttir[1]
læknanemi

Valtýr Stefánsson Thors[2]
læknir

Þórólfur Guðnason[1,3]
barnalæknir

Guðmundur Jónmundsson[1,4]
barnalæknir

Jón R. Kristinsson[1,4]
barnalæknir

Ólafur Gísli Jónsson[1,4]
barnalæknir

Karl G. Kristinsson[1,5]
sérfræðingur í sýklafræði

Ásgeir Haraldsson[1,4]
barnalæknir

Ágrip

Inngangur: Árlega greinast 10-12 börn með æxli og illkynja sjúkdóma á Íslandi. Meðferð við illkynja sjúkdómum eykur hættu á alvarlegum sýkingum sem mikilvægt er að bregðast rétt við.

Markmið rannsóknarinnar var að meta blóðsýkingar í börnum með æxli og illkynja sjúkdóma, þar með talið einstakar bakteríur og sýklalyfjanæmi þeirra. Áhættuþættir voru einnig kannaðir.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn og var rannsóknarþýðið öll börn á aldrinum 0-15 ára greind með illkynja sjúkdóm eða æxli á árunum 1991-2000 á Barnaspítala Hringsins. Upplýsingum var safnað um greiningu, meðferð, blóðræktanir, blóðgildi og fleira, svo sem sýklalyfjanotkun, aðskotahluti og afdrif.

Niðurstöður: Alls greindust 118 börn með illkynja sjúkdóm eða æxli á tímabilinu. Æxli í miðtaugakerfi (MTK) voru algengust (N=28, 23,7%), þá hvítblæði (N=21, 17,8%) og eitlakrabbamein (N=17, 14%). Meðalaldur barna við greiningu var 5,9 ár.

Upplýsingar úr sjúkraskrám voru fullnægjandi fyrir 99 börn. Af þeim var 51 barn blóðræktað. Fjöldi blóðræktana var 522. Meðalfjöldi blóðræktana var 14,8 hjá börnum með hvítblæði, en 2,6 hjá börnum með föst æxli. Blóðræktanir voru teknar úr holæðalegg eða lyfjabrunni í 63,6%, 5,4% úr útbláæð en 31% tilfella voru ótilgreind. Af 522 ræktunum voru 90 jákvæðar (17,2%). Algengasta bakterían var kóagúlasa-neikvæður stafýlókokkur (KNS) (N=53, 60%), en *Staphylococcus aureus* næstalgengastur (N=12, 13,3%). Jákvæð ræktun var talin tengjast líklegri eða sannaðri sýkingu í 47 tilfellum (52%), mengun í 17 (18,9%) en óvíst var með 26 ræktanir (27,7%).

Barn hafði daufkyrningafæð (ANC ≤1,0 *10^9/

Lykilorð: blóðsýkingar, börn, illkynja sjúkdómar.

[1]Læknadeild Háskóla Íslands
[2]Wilhelmína Kinderziekenhuis, Universiteit Ziekenhuis Utrecht, Hollandi
[3]Landlæknisembættið - Embætti smitsjúkdómalæknis
[4]Barnaspítali Hringsins, Landspítala Hringbraut
[5]Sýklafræðideild, Landspítala Hringbraut

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Ásgeir Haraldsson, Barnaspítala Hringsins, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík
sími: 543-1000, bréfsími: 543-3021
asgeir@landspitali.is

ENGLISH SUMMARY

Alfreðsdóttir IH, Thors VS, Guðnason Þ, Jónmundsson G, Kristinsson JR, Jónsson ÓG, Kristinsson KG, Haraldsson Á

Bacteremia in children with tumors or malignant diseases 1991-2000

Introduction: Ten to twelve children with tumors or malignant diseases are diagnosed annually in Iceland. Cancer treatment can cause severe immune suppression, which makes the patients susceptible to serious infections.

The aim of the current study was to evaluate sepsis in children with tumors or haematological malignancies, describe the types of bacteria cultured and their antibiotic susceptibilities, and collect information on associated risk factors.

Materials and methods: This was a retrospective study on all children 0-15 years of age in Iceland who were diagnosed with a tumor or malignant disease between 1991 and 2000. Information was gathered on diagnosis, treatment, blood cultures, blood tests, antibiotic use, presence of foreign bodies (such as CVC) and survival.

Results: Hundred-and-eighteen children were diagnosed with cancer or benign central nervous system (CNS) tumors in Iceland during the period 1991-2000. Central nervous system tumors were most common (N=28, 23.7%), leukemia (N=21, 17.8%) and lymphoma (N=17, 14%) were the second and third. The mean age at diagnosis was 5.9 years.

Sufficient data was found in the hospital records on 99 children who were included in the study. Five hundred and twenty two blood cultures were drawn from 51 of the 99 children during the period. The mean number of blood cultures per patient was 14.8 for children with leukemia, but 2.6 for children with solid tumors. Of all blood cultures, 63.6% were from a central venous catheter or a Port-A Catheter , 5% from a peripheral site, but 30% were undisclosed. Of the 522 blood cultures, 90 grew bacteria (17.2%). Coagulase-negative staphylococci were isolated from 53 blood cultures (60%) and *Staphylococcus aureus* from 12 (13%). Positive cultures were regarded as a definite or possible infection in 47 blood cultures (52%), contamination in 17 (18.9%), but uncertain in 26 (27.7%).

Over 60 percent of the blood cultures (N=302) were drawn when a child was neutropenic (ANC ≤1.0 *109/L). The mean length of neutropenic episodes was 9.0 days. The mean CRP level was 63.9 mg/L. The mean temperature was 38.8 °C. In 138 instances the child was receiving antibiotics at the time of culture (35.1%). Children with positive blood cultures had similar clinical and laboratory tests results as children with negative cultures.

Conclusion: Gram-positive bacteria, especially coagulase-negative staphylococci, are much more common in children undergoing cancer therapy than Gram-negative bacteria. Results of blood tests appear to have low predictive values for blood culture results.

No child died of a proven bacterial sepsis during the study period. Empiric antibiotic treatment at the Children´s Hospital Iceland for children with malignant diseases is still effective.

Key words: *bacteremia, children, malignant diseases.*

Correspondence: Ásgeir Haraldsson, *asgeir@landspitali.is*

L) við 302 blóðræktanir (61,4%). Meðallengd daufkyrningafæðar var 9,0 dagar. C-reative protein (CRP) var að meðaltali 63,9 mg/L við blóðræktun og meðalhiti var 38,8 °C. Í 183 tilfellum var barn á sýklalyfjum við blóðræktun (35,1%). Rannsóknarniðurstöður barna með jákvæða blóðræktun voru ekki frábrugðnar öðrum.

Ályktanir: Sýkingar af völdum Gram-jákvæðra baktería, sérstaklega KNS, eru nú mun algengari en Gram-neikvæðra baktería. Hluti jákvæðra ræktana getur þó verið mengun. Blóðrannsóknir virðast hafa lítið forspárgildi um niðurstöður blóðræktana.

Ekkert barn lést úr blóðsýkingu af völdum baktería á tímabilinu. Reynslusýklalyfjameðferð hérlendis virðist enn árangursrík.

Inngangur

Krabbamein er algengasta dánarorsök barna af völdum sjúkdóma á Vesturlöndum (1, 2). Langtímahorfur barna sem greinast með krabbamein hafa þó batnað til muna undanfarin ár. Þetta má meðal annars þakka betri og nákvæmari aðferðum við greiningu og flokkun þessara sjúkdóma og bættum meðferðarmöguleikum, þar með talið stuðningsmeðferð (2).

Meðferð krabbameina er aðallega þrenns konar: krabbameinslyf, geislameðferð og skurðlækningar (3). Krabbameinslyf valda meðal annars bælingu á beinmerg (4) og eftir slíka lyfjagjöf tekur það beinmerginn talsverðan tíma að jafna sig og framleiða nýjar frumur (2, 5). Illkynja sjúkdómur getur einnig sjálfur valdið hvítkornafæð (leukopenia) sjúklings og á það aðallega við um illkynja blóðsjúkdóma (3).

Tíðir fylgikvillar krabbameinsmeðferðar eru sýkingar af ýmsum toga, stundum lífshættulegar (6-9). Fari fjöldi daufkyrninga (neutrophila) niður fyrir ákveðin mörk eykst sýkingarhætta verulega (10, 11). Auk þessa geta aðrir þættir, til dæmis lengd og dýpt daufkyrningafæðar haft áhrif (10, 12). Ýmsir aðrir þættir gera sjúklinga enn varnarlausari gegn sýkingum, svo sem slímubólga (mucositis), skurðaðgerðir eða inniliggjandi aðskotahlutir og æðaleggir (11, 13, 14). Gram-jákvæðar bakteríur, sérstaklega kóagúlasa neikvæðir stafýlókokkar, eru nú á dögum aðalmeinvaldur í blóðsýkingum tengdum hita, daufkyrningafæð og inniliggjandi æðaleggjum á Vesturlöndum (10, 15-18).

Klínísk einkenni og niðurstöður rannsókna hafa þó litla fylgni við þróun lífshættulegra veikinda (19). Hjá ónæmisbældum sjúklingum getur ýmis einkenni og merki sýkingar vantað (20). Þessi einkenni hafa því minna gildi hjá sjúklingum í krabbameinsmeðferð og rannsóknaraðilar hafa lengi leitað annarra merkja sem gætu bent til sýkingar. Mest rannsökuð eru CRP, procalcitonin, interleukin-6 og interleukin-8 sem meðal annars kemur fram í yfirlitsgrein (21). Gildi CRP og procalcitonin virðast samsvara best stigi sýkingar og virðist procalcitonin heldur betri mæling (21, 22).

Reynslusýklalyfjameðferð (empiric antibiotic treatment) við hita í krabbameinssjúkum einstaklingum í daufkyrningafæð er afar breytileg á milli landa og stofnana. Á Íslandi hefur samsett reynslumeðferð við hita og daufkyrningafæð í krabbameinsveikum börnum verið breiðvirkt penicillín (píperacillín) og amínóglýkósíð (gentamícín) í samræmi við fyrri ráðleggingar Nordic organisation for paediatric haematology and oncology (NOPHO). Mikilvægt er að velja sýklalyf sem eru breiðvirk og hafa virkni gegn algengustu meinvöldum á hverjum stað og tíma. Algengt er að nota amínóglýkósíð og 3. eða 4. kynslóðar kefalósporin saman en rannsóknir hafa sýnt að 3. eða 4. kynslóðar kefalósporin eitt og sér sé nægjanleg meðferð (11, 23-25). Sumar sjúkrastofnanir nota einnig glýkópepíð (svo sem vankomýcín) sem þriðja lyf í ákveðnum tilfellum, svo sem í krabbameinssjúklingum með inniliggjandi aðskotahluti (11), meðal annars af ótta við alvarlegar sýkingar ónæmra baktería.

Mikil notkun breiðvirkra sýklalyfja getur þó haft ýmis vandamál í för með sér, svo sem aukaverkanir lyfjanna (20) og sýklalyfjaónæmi (26). Af þeim sökum skiptir máli að meðhöndla ekki lengur með breiðvirkum lyfjum en þörf er talin á.

Meðferð krabbameina í börnum hefur tekið miklum framförum, þótt sýkingar séu enn töluvert vandamál. Til að lækka dánartíðni vegna sýkinga er mjög mikilvægt að hefja meðferð snemma og áður en ræktunarniðurstöður eru kunnar (27). Faraldsfræði baktería er þó síbreytileg (21) og því er afar brýnt að afla vitneskju um tíðni algengustu sýkingarvalda og næmi þeirra fyrir sýklalyfjum. Markmið rannsóknarinnar var að varpa ljósi á þessa þætti til að hægt sé að beita bestu sýklalyfjameðferð sem völ er á.

Efniviður og aðferðir

Efniviður og rannsóknaraðferð

Rannsókn þessi var afturskyggn og í hana voru valdir allir sjúklingar á aldrinum 0-15 ára sem greinst höfðu með krabbamein eða önnur æxli á árunum 1991-2000 og voru til meðhöndlunar á Barnaspítala Hringsins. Upplýsingum var safnað úr sjúkraskrám um greiningu, meðferð, blóðræktanir, blóðrannsóknir og aðra þætti, svo sem inniliggjandi aðskotahluti og sýklalyfjanotkun. Fáein börn greindust undir lok tímabilsins en

voru enn í meðferð árið 2001, ræktanir sem bárust árið 2001 frá þessum börnum voru teknar með í útreikninga.

Skráningaraðferðir

Skráðar voru sex breytur hjá hverjum þessara sjúklinga. Þær voru: 1) kyn, 2) greining (stuðst var við ICD9 og ICD10 greiningarkerfin og krabbameinsflokkun NOPHO (28)), 3) greiningardagsetning, 4) aldur við greiningu, 5) hvaða meðferð var beitt, þ.e. aðgerð, geislun eða lyfjameðferð og hvaða meðferðaráætlun (NOPHO protocol) var fylgt og 6) hvort blóðræktun hafi verið gerð, bæði á meðan meðferð stóð og á tveggja ára tímabili eftir að meðferð lauk. Ef blóðræktun var gerð voru eftirfarandi breytur skráðar til viðbótar:

Blóðræktun: Eftirfarandi atriði voru skráð: 1) dagsetning ræktunar, 2) hvaðan ræktun var tekin (úr bláæðalegg eða beint úr æð), 3) sýklalyfjanotkun þegar blóðræktun var gerð, 4) sýklalyfjameðferð og 5) niðurstöður ræktunar. Þegar sýklar ræktuðust úr blóði sjúklinga var auk þess skráð: 6) tegund sýkils/sýkla, 7) sýklalyfjanæmi og 8) lagt mat á hvort vöxtur sýkils væri vegna: a) sýkingar, b) líklegrar sýkingar, c) líklegrar mengunar, d) mengunar eða e) óvíst. Við þetta mat var stuðst við líkindi á því að viðkomandi örverutegund tengdist sýkingum eða mengunum, fjölda jákvæðra blóðræktunarsetta, hve fljótt ræktun varð jákvæð og í sumum tilfellum mat sérfræðinga í sýklafræði og/eða smitsjúkdómum (29).

Blóðmynd: Blóðprufuniðurstöður frá sama degi og blóðræktun var fengin voru skoðaðar. Þaðan fengust eftirfarandi breytur: 1) fjöldi hvítra blóðkorna, 2) fjöldi daufkyrninga og 3) CRP gildi. 4) Út frá fjölda daufkyrninga fékkst hvort um daufkyrningafæð væri að ræða þegar blóðræktunin var gerð. Daufkyrningafæð var skilgreind sem heildarfjöldi daufkyrninga ≤ 1,0 ($x10^9$/L) og viðmiðunargildi í samræmi við rannsóknastofu Landspítala (30). 5) Tímalengd daufkyrningafæðar var athuguð.

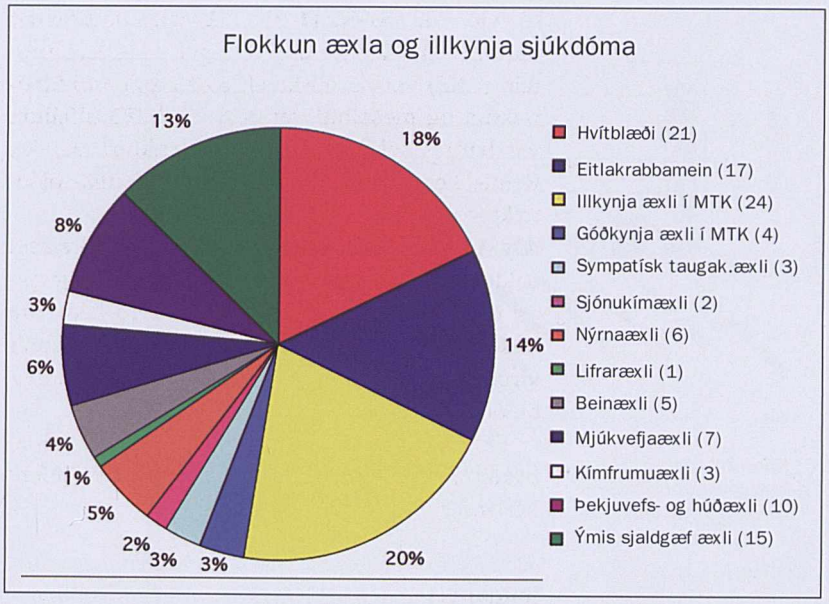
Líkamshiti: Hæsta hitastig á síðustu 12 klukkustundum fyrir blóðræktun var skráð.

Aðskotahlutir: Skráð var hvort sjúklingar höfðu: 1) inniliggjandi holæðalegg (central venous catheter), 2) lyfjabrunn (Port-A Catheter) eða 3) heilahólfa-kviðarhols ventil/skammhleypu (ventriculo-peritoneal shunt).

Afdrif sjúklinganna voru að lokum athuguð með áherslu á það hvort einhver börn létust úr sýkingu á tímabilinu.

Úrvinnsla og tölfræði: Þeir þættir sem kannaðir voru í sjúkraskrám voru skráðir í FileMaker Pro 5.0v. Eftir gagnasöfnun og úrvinnslu var gerður tölfræðilegur samanburður á börnum með jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir og börn sem greindust með hvítblæði voru borin saman við börn sem greindust með föst æxli á tímabilinu.

Allir tölfræðiútreikningar voru gerðir í Excel og GraphPad InStat. Gögnin voru athuguð með ópöruðu t-prófi og Fisher exact prófi og var tölfræðilega marktækur munur talinn sem p-gildi lægra en 0,05.



Mynd 1. *Æxli og illkynja sjúkdómar í 118 börnum, 1991-2000.*

Leyfi

Sótt var um tilskilin leyfi til Persónuverndar og Siðanefndar Landspítala. Fengið var samþykki fyrir rannsókninni og aðgangi að sjúkraskrám. Allar upplýsingar um sjúklinga voru skráðar undir sérstöku rannsóknarnúmeri og voru ekki persónugreinanlegar.

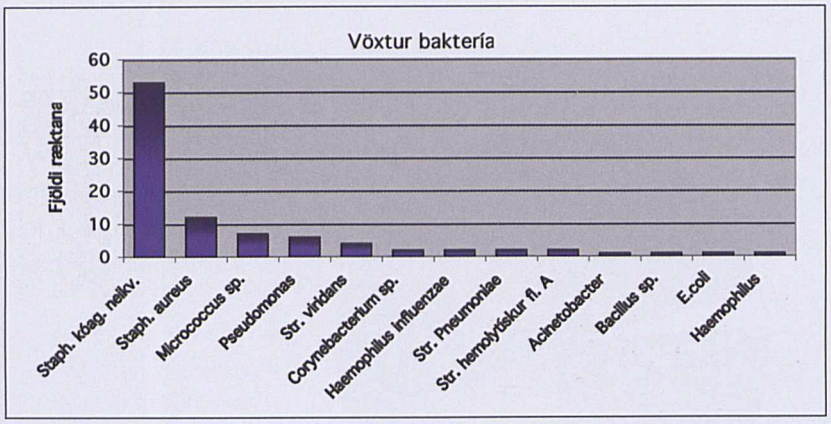
Niðurstöður

Faraldsfræði æxla og illkynja sjúkdóma

Sjúklingar voru alls 118, 62 drengir og 56 stúlkur. Nítján börnum þurfti að sleppa í athugun á blóðsýnum vegna skorts á gögnum í sjúkraskrám þeirra, einkum gögnum varðandi blóðrannsóknir. Aldur barnanna sem greindust var á bilinu 0 (börn sem höfðu meðfætt krabbamein) til og með 15 ára. Meðalaldur sjúklingahópsins var 5,9 (SD 4,6) ár og miðgildið var 5,0 ár. Ekki var marktækur munur á meðalaldri kynjanna við greiningu. Tíu börn greindust á fyrsta aldursári og þar af höfðu sex börn meðfæddan sjúkdóm. Af 118 börnum sem greindust á tímabilinu eru 15 látin, átta drengir og sjö stúlkur. Ekkert þeirra lést vegna blóðsýkingar af völdum baktería.

Fjöldi greininga æxla og illkynja sjúkdóma

Að meðaltali greindust 11,8 (SD 3,9) börn á ári og



Mynd 2. *Bakteríur sem ræktuðust úr blóði barna með æxli og illkynja sjúkdóma, 1991-2001*

var miðgildið 11,5. Flest greindust 1997, alls 19, en fæst 1992 og 1994, sjö hvort ár.

Flokkun æxla og illkynja sjúkdóma og greiningaraldur

Æxli í miðtaugakerfi (MTK) voru 28, hvítblæði greindist hjá 21 barni og eitlakrabbamein í 17. Meðalaldur barna sem greindust með æxli í MTK var 7,2 ± 4,7 ár. Meðalaldur barna sem greindust með hvítblæði var 3,3 ± 1,9 ár. Ekkert barn greindist með hvítblæði eftir 8 ára aldur. Meðalaldur var 5,3 ± 3,9 ár hjá börnum sem greindust með eitlakrabbamein (mynd 1).

Blóðræktanir

Nægar upplýsingar fundust í sjúkraskrám 99 barna af 118 (83,9%) til að hægt væri að hafa þau með í úttekt á blóðsýkingum. Af þessum 99 var 51 barn blóðræktað. Samtals voru gerðar 522 blóðræktanir frá þeim. Af 21 barni með hvítblæði voru átján blóðræktuð, samanlagt 267 sinnum. Af 97 börnum með föst æxli, þar af 81 með fullnægjandi upplýsingar um blóðhag, voru 33 börn blóðræktuð, samanlagt í 255 skipti. Flestar urðu blóðræktanirnar árið 1999, 97 talsins, en fæstar árið 1992, aðeins sjö ræktanir. Að meðaltali var þetta 51 barn blóðræktað 10,2 ± 8,6 sinnum. Miðgildið var 8,0 ræktanir. Flestar blóðræktanirnar urðu 44 hjá einu barni en fimm börn voru aðeins blóðræktuð einu sinni. Ef öll 99 börnin voru tekin með í útreikningana þá var meðaltal blóðræktana á hvert barn 5,3 ± 0,8 og var miðgildið 1,0 ræktun.

Tafla I. *Helstu blóðgildi fengin samdægurs blóðræktunum*

	Hvít blóðkorn [x10⁹/L]	Daufkyrningar [x10⁹/L]	CRP [mg/L]
Meðaltal	4,2	2,5	63,9
Staðalfrávik	5,8	4,4	72,9
Miðgildi	1,8	0,5	38,0
Hæsta gildi	40,8	27,6	418,0
Lægsta gildi	0,1	0,0	0,0

Meðalfjöldi blóðræktana á ári var 47,5 ± 28,2 með miðgildi 42,0 ræktanir á ári. Tæpur helmingur blóðræktana, eða 46,9%, voru gerðar hjá börnum með föst æxli en 53,1% ræktana hjá börnum með hvítblæði.

Þrjár blóðræktanir voru teknar úr börnum sem einungis höfðu farið í aðgerð og ein ræktun var dregin úr barni sem aðeins fékk geislameðferð. Hinar 518 ræktanirnar, 99,2%, voru teknar úr börnum sem fengið höfðu krabbameinslyfjameðferð einvörðungu eða sem hluta af sinni meðferð.

Úr holæðarlegg eða lyfjabrunni voru teknar 332 blóðræktanir eða rúmlega 60% ræktana. Í 28 tilfellum voru ræktanir teknar úr útbláæð (peripheral vein). Í 162 blóðræktunum, eða tæplega 30% tilvika, var ekki tilgreint hvaðan ræktunin var tekin.

Niðurstöður ræktana

Bakteríur ræktuðust úr 90 blóðræktunum eða 17,2%. Í fjórum ræktunum uxu tvær gerðir baktería.

Tæp 38% jákvæðra ræktana voru teknar úr börnum með föst æxli en 62,2% úr börnum með hvítblæði.

Þrjátíu og eitt barn hafði einhverja jákvæða ræktun á tímabilinu. Að meðaltali var í þessu 31 barni 2,9 ± 2,1 jákvæðra blóðræktana, en jákvæðu ræktanirnar voru að meðaltali 1,8 ± 2,2 ef öll börnin sem blóðræktuð voru eru tekin með. Flestar urðu jákvæðar ræktanirnar 11 hjá einu barni.

Algengasta baktería sem ræktaðist var kóagúlasa-neikvæður stafýlókokkur. Hann óx í 53 ræktunum eða í 58,9% jákvæðra ræktana. Næstalgengastur var *Staphylococcus aureus*, í 12 ræktunum eða 13,3% jákvæðra ræktana (mynd 2).

Skipt niður eftir Grams-litunareiginleikum voru Gram-jákvæðar bakteríur 89,4% en Gram-neikvæðar 10,6%.

Lagt var mat á vöxt þeirra baktería sem ræktuðust, skv. ákveðnum skilgreiningum sem voru hafðar til grundvallar (29). Vöxtur baktería í 26 tilvikum af 94 (27,7%) var talin raunveruleg blóðsýking. Líkleg sýking var metin í 21 tilfelli (22,3%), líkleg mengun í 11 tilvikum (11,7%) og mengun í 6 tilfellum (6,4%). Ekki var hægt að leggja mat á sýkingarlíkur í 26 tilfellum og féllu því 27, 7% sýkla sem ræktuðust í flokkinn óvíst.

Mælingar og aðrir þættir tengdir blóðræktunum

Sýklalyf við blóðræktun

Sýklalyfjameðferð var þegar hafin þegar 183 blóðræktanir voru teknar. Af þessum 183 skiptum var gentamícín notað í 51,9% tilfella, píperacillín í 44,3% tilvika og vankomýcín í 33,3% (mynd 3). Gentamícín og píperacillín voru notuð saman þegar 75 blóðræktanir voru teknar, eða í 40,9% til-

vika. Vankomýcín var einnig notað með gentamícíni og piperacillini í 25 tilvikum eða 13,7%.

Af þeim blóðræktunum sem teknar voru þegar sýklalyfjameðferð var hafin reyndust 23 jákvæðar frá 13 sjúklingum og ræktuðust KNS í 12 skipti, *Staphylococcus aureus* í tvö, Pseudomonas í fimm skipti (þar af fjórum sinnum frá sama sjúklingnum) og einu sinni ræktuðust bacillus spp, corynebacterium eða E. coli. Í átta af þessum 23 skiptum var um að ræða varnandi sýklalyfjameðferð eða meðferð einfaldra sýkinga (amoxicillin (með eða án clavulanic sýru), trimetoprim/sulfamethoxazól eða mycostatin) en í 15 tilfellum hafði sterkari sýklalyfjameðferð verið hafin (amínóglýkósíð, 3. eða 4. kynslóðar kefalósporin eða glýkópeptíð).

Sýklalyfjanæmi

Bakteríur voru næmar fyrir gentamícíni, því lyfi sem börnin voru oftast á, í 36 ræktunum af 75, eða í tæplega 50% tilfella. Kóagúlasa-neikvæðir stafýlókokkar voru næmir fyrir gentamícíni í 30,8% tilvika.

Blóðmynd

Skoðaðar voru blóðrannsóknir sem gerðar voru samdægurs blóðræktunum.

Að meðaltali var fjöldi hvítra blóðkorna (leucocyta) 4,2 (x10^9/L). Miðgildið var 1,8. Ræktanir þar sem fjöldi hvítra blóðkorna samdægurs var ≤ 0,5 voru 127 eða 25,1% ræktana. Ræktanir þar sem fjöldi hvítra blóðkorna var ≤ 1,0 voru 185 eða 36,6% (tafla I).

Barn var með daufkyrningafæð (neutropeniu) þegar 302 ræktanir voru gerðar eða í rúmlega 60% tilfella. Daufkyrningafjöldi var að meðaltali 2,5 (x10^9/L), miðgildi var 0,5. Sum barnanna höfðu hins vegar eðlilegan fjölda daufkyrninga en starfshæfni þeirra var ekki metin. Að meðaltali var daufkyrningafæð 9 daga löng.

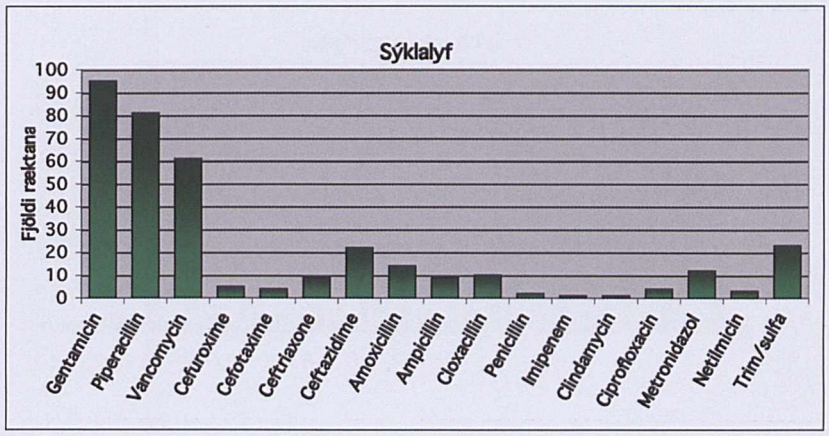
Daufkyrningafæð hafði verið til staðar að meðaltali 8,9 ± 10,1 daga þegar blóðræktun var gerð. Miðgildið var 5,0 dagar. Lengsti tími daufkyrningafæðar var 71 dagur. Sjö blóðræktanir voru gerðar á fyrsta degi daufkyrningafæðar, 26 á öðrum degi en alls 46 á þriðja og fjórða degi (mynd 4).

Líkamshiti

Meðalhiti við blóðræktun reyndist 38,8 ± 0,98 °C og var miðgildið 38,9 °C. Hæsta hitastig var 41,4 °C og lægsti hiti 35,5 °C.

Aðskotahlutir

Skráð var hvort barn hefði einhvern aðskotahlut þegar blóðræktun var gerð. Í 97,3% blóðræktana, það er 508 ræktunum, reyndist barn hafa annaðhvort holæðarlegg eða lyfjabrunn og var ekki gerður greinarmunur þar á. Í 14 tilfellum var barn ekki með neinn aðskotahlut þegar blóðræktun var gerð.



Mynd 3. *Sýklalyfjanotkun þegar blóðræktunin var gerð.*

Samanburður

Hvítblæði og föst æxli

Blóðræktanir og blóðgildi voru borin saman hjá börnum með hvítblæði og föst æxli. Börn með hvítblæði voru 21, fullnægjandi upplýsingar um blóðniðurstöður lágu fyrir hjá öllum og voru blóðræktanir teknar hjá 18. Börn með föst æxli voru 97, fullnægjandi blóðniðurstöður lágu fyrir hjá 81 þeirra og voru blóðræktanir teknar hjá 33. Marktækur munur reyndist vera bæði á fjölda blóðræktana og fjölda jákvæðra ræktana hjá hópunum tveimur (tafla II).

Ekki reyndist marktækur munur á líkum á daufkyrningafæð þegar blóðræktun var gerð, en marktækur munur var á meðallengd daufkyrningafæðar í börnum með hvítblæði og börnum með föst æxli á tímabilinu.

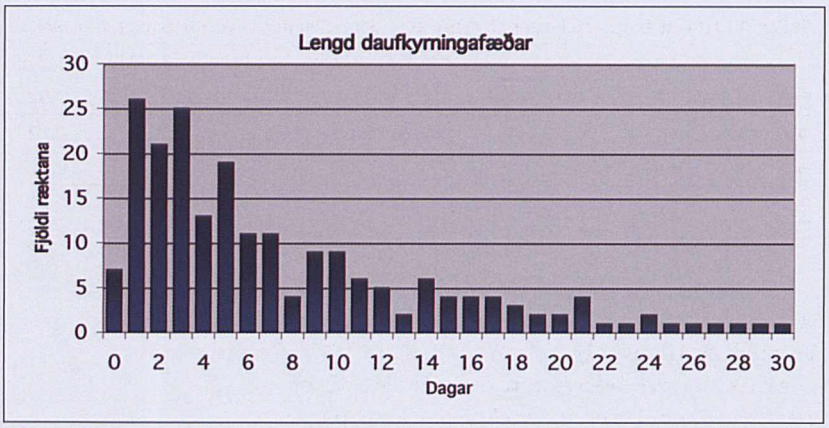
Jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir

Bornar voru saman niðurstöður blóðprófa og hiti frá börnum með jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir (tafla III). Aldrei var marktækur munur á blóðgildum.

Niðurstöður hjá börnum með jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir voru einnig bornar saman með tilliti til hæsta hitastigs síðustu 12 klukkustundir fyrir ræktun. Ekki fannst tölfræðilega

Tafla II. *Hvítblæði vs föst æxli: Samanburður á blóðræktunum og blóðgildum.*
(Reiknað út frá fjölda barna með fullnægjandi upplýsingar um blóðniðurstöður, þ.e. 267 blóðræktanir frá 18 börnum með hvítblæði og 255 blóðræktunum frá 81 barni með föst æxli)

	Hvítblæði	Föst æxli	P-gildi
Meðalfjöldi blóðræktana	14,8	3,1	<0,0001
Meðalfjöldi jákvæðra blóðræktana	3,2	1,1	0,0014
Daufkyrningafæð við blóðræktun (%)	60	62,9	0,51
Lengd daufkyrningafæðar (dagar)	11,3	5,9	<0,0001



Mynd 4. *Tímalengd daufkyrningafæðar þegar blóðræktun var gerð*

marktækur munur á meðalhita og var dreifing hitastigs álíka.

Umræða

Niðurstöður okkar sýna að Gram-jákvæðar bakteríur ræktast nú mun oftar en Gram-neikvæðar bakteríur í börnum í krabbameinsmeðferð, sem ber vel saman við erlendar rannsóknir (8, 11, 25). Reynslusýklalyfjameðferð sem notuð er hérlendis virðist enn sem komið er nægjanleg. Athygli vakti að niðurstöður blóðrannsókna virðast spá illa fyrir um niðurstöður blóðræktana.

Fjöldi blóðræktana var mismunandi eftir árum á tímabilinu. Hér verður þó að hafa í huga að meðferð við krabbameinum tekur oft 2-3 ár (2, 3). Auk þess er breytilegt milli ára hvaða tegundir krabbameina greinast.

Þegar skoðað var hvaða meðferð börn fengu, sem blóðræktuð voru, kom í ljós að rúm 99% blóðræktana, eða 518 ræktanir, voru teknar úr börnum sem fengið höfðu krabbameinslyfjameðferð eingöngu, eða sem hluta af sinni meðferð. Þegar jákvæðar blóðræktanir voru svo skoðaðar reyndust allar þessar ræktanir hafa verið teknar úr börnum sem fengu krabbameinslyf í sinni meðferð.

Niðurstöður jákvæðra blóðræktana sýndu að Gram-jákvæðar bakteríur voru um 90%. Þar af ræktuðust kóagúlasa-neikvæðir stafýlókokkar í 60% tilfella. Á síðustu 20 árum hafa blóðsýkingar krabbameinsveikra barna verið að breytast úr því að vera ráðandi sýkingar Gram-neikvæðra baktería yfir í ráðandi Gram-jákvæðar bakteríusýkingar (8, 11, 25). Þetta má rekja til öflugri krabbameinslyfjameðferða, sem valda djúpri daufkyrningafæð, og aukinni notkun inniliggjandi æðaleggja og lyfjabrunna (8). Í þessari rannsókn voru aðeins rúmlega 10% baktería sem ræktuðust Gram-neikvæðar bakteríur og er þetta hlutfall svipað og fengist hefur í sambærilegum rannsóknum í Bandaríkjunum og Vestur-Evrópu (10, 17, 18).

Lagt var mat á vöxt þeirra baktería sem ræktuðust, þ.e. hvort um sýkingu, líklega sýkingu, líklega mengun eða mengun væri talið að ræða. Í 47 tilfellum eða rúmlega 50% jákvæðra ræktana var vöxtur talinn líkleg eða sönnuð blóðsýking. Erfitt getur verið að meta hvort jákvæð ræktun í ónæmisbældum einstaklingi með inniliggjandi aðskotahlut sé sýking. Í 26 tilfellum var ekki hægt að flokka vöxt sem (líklega) sýkingu eða mengun og því féllu þessi tilfelli í flokkinn óvíst. Hópurinn er því nokkuð misleitur hvað þetta varðar. Einnig má hafa í huga að flestar ræktanirnar voru teknar úr æðaleggjum barna auk þess sem blóðtökustaður var ótilgreindur í nær þriðjungi tilfella.

Athuguð var sýklalyfjanotkun þeirra barna sem blóðræktuð voru. Í alls 183 tilfellum var barn á sýklalyfjum þegar blóðræktun var gerð og voru 23 jákvæðar og var oftast um KNS að ræða. Algengt er að taka blóðræktanir eftir að meðferð er hafin með sýklalyfjum ef bati er hægur og orsök óþekkt. Gentamícín og píperacillín voru langalgengust og voru gefin saman í 40% tilvika. Þessi samsetning er eins og áður sagði reynslusýklalyfjameðferðin við hita og daufkyrningafæð í krabbameinsveikum börnum hér á landi. Sýklalyfjameðferð þarf að taka mið af hvaða bakteríur eru algengar og næmi þeirra fyrir sýklalyfjum. Ekki er hægt að treysta á erlendar rannsóknir í því samhengi heldur er nauðsynlegt að þekkja faraldsfræði baktería og sýklalyfjanæmi þeirra á hverjum stað fyrir sig.

Í þessari rannsókn voru aðeins um 30% af þeim kóagúlasa-neikvæðu stafýlókokkum sem ræktuðust næmir fyrir gentamícíni. Íhuga mætti hvort nauðsynlegt sé að breyta reynslumeðferðinni við daufkyrningafæð og hita í ljósi þessa lága hlutfalls kóagúlasa-neikvæðra stafýlókokka sem næmir voru fyrir gentamícíni. Algengt er að nota amínóglýkósíð og 3. eða 4. kynslóðar kefalósporin saman en rannsóknir hafa sýnt að 3. eða 4. kynslóðar kefalósporin eitt og sér sé í völdum tilfellum nægjanleg meðferð (11, 23-25). Sumar sjúkrastofnanir nota einnig glýkópeptíð (svo sem vankomýcín) sem þriðja lyf í ákveðnum tilfellum, svo sem í krabbameinssjúklingum með inniliggjandi aðskotahluti (11). Ekki hefur þó enn verið sýnt fram á nauðsyn þess að bæta vankomýcíni við reynslusýklalyfjameðferð við hita í sjúklingum með daufkyrningafæð, þó að vísbendingar séu um gagnsemi þess (11, 15, 24, 25). Eru þær niðurstöður einkum byggðar á því að langalgengustu meinvaldar í blóðsýkingum tengdum hita, daufkyrningafæð og inniliggjandi aðskotahlutum eru kóagúlasa-neikvæðir stafýlókokkar (10, 15-18). Alvarleg, bráð blóðsýking af þeirra völdum er afar fátíð og ef um raunverulega sýkingu er að ræða gefst nær alltaf tími til að breyta um sýklalyf við hæfi (11, 15). Sú staðreynd að ekkert þeirra 118

barna sem greindust með krabbamein eða önnur æxli á tímabilinu hefur látist vegna bakteríublóðsýkingar bendir til þess að reynslusýklalyfjameðferð hér á landi sé árangursrík. Af þessum niðurstöðum mætti draga þá ályktun að reynslusýklalyfjameðferð hérlendis skuli vera breiðvirk, ná yfir Gram-jákvæðar og Gram-neikvæðar bakteríur, en að hún þurfi ekki að vera sértæk fyrir óvenjulegar sýkingar af völdum Gram-jákvæðra baktería. Er það samhljóða ályktunum erlendra rannsóknaraðila (11, 15). Ef sjúklingur svarar hins vegar ekki reynslusýklalyfjameðferðinni og niðurstöður ræktunar leiða í ljós Gram-jákvæðar lyfjaónæmar bakteríur þá ætti að skoða aðra möguleika, þar á meðal vankomýcín.

Skoðaðar voru blóðrannsóknir sem gerðar voru samdægurs blóðræktunum. Að meðaltali voru hvít blóðkorn 4,2 ($x10^9$/L) þegar blóðræktun var gerð og er það undir eðlilegum fjölda í viðmiðunargildum fyrir börn. Tæpur helmingur barnanna var með hvítkornafæð við blóðræktun. Þetta kemur kannski ekki á óvart ef litið er til þess að langflest barnanna, sem blóðræktuð voru, fengu krabbameinslyf sem hluta af sinni meðferð og ekki óalgengt að blóðgildi slíkra barna séu óeðlileg (4).

Daufkyrningafjöldi var að meðaltali 2,5 ($x10^9$/L), en það er innan eðlilegra marka samkvæmt viðmiðunargildum. Þegar miðgildi daufkyrningafjölda var hins vegar skoðað sést að fjöldinn er einungis 0,5, sem er langt undir eðilegum mörkum. Í um 50% blóðræktana voru daufkyrningar færri en 0,5 sem er oft notað sem mörk alvarlegrar daufkyrningafæðar í börnum í krabbameinsmeðferð (10, 12, 31). Sum barnanna höfðu hins vegar eðlilegan fjölda daufkyrninga en starfshæfni þeirra var ekki metin. Að meðaltali var daufkyrningafæð 9 daga löng. Þessar niðurstöður eru líkt og búast mátti við, þar sem það tekur merginn að jafnaði 5-10 daga að jafna sig eftir krabbameinslyfjameðferð (11).

CRP var að meðaltali 63,9 (mg/L) þegar börn voru blóðræktuð. CRP er einna best þekkta bólgumerki í krabbameinssjúklingum (32) og hafa rannsóknir sýnt að sé CRP gildi hærra en 90 er líklegt að sýking af völdum baktería sé til staðar (12). Í þessari rannsókn reyndist CRP vera yfir 90 í rúmlega 20% blóðræktana. Þetta passar vel við fjölda jákvæðra blóðræktana en er þó eilítið hærra. Ýmsar ástæður geta verið fyrir því, meðal annars getur CRP verið hækkað vegna annarra sýkinga eða vegna virkni undirliggjandi illkynja sjúkdóms (32). Ljóst er einnig í rannsókn okkar að CRP greinir ekki milli einstaklinga sem reyndust með jákvæðar eða neikvæðar blóðræktanir. Því má ekki styðjast eingöngu við þessar mælingar, heldur ættu þær frekar að vera hluti af heildarmati á ástandi sjúklings (21).

Tafla III. *Jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir: Samanburður á blóðgildum og líkamshita.*

	Jákvæðar ræktanir	Neikvæðar ræktanir	P-gildi
Fjöldi daufkyrninga við ræktun ($x10^9$/L)	2,4	2,6	0,92
Daufkyrningafæð við blóðræktun (%)	65,8	60,8	0,32
Lengd daufkyrningafæðar (dagar)	10,2	8,8	0,42
CRP (mg/L)	55,1	65,6	0,52
Líkamshiti (°C)	38,8	38,8	0,52

Meðalhiti við blóðræktun reyndist 38,8°C og var tæpur helmingur blóðræktana tekinn þegar hitinn var á bilinu 38,5-39°C. Athyglisvert er því að alls 62 blóðræktanir, eða 13% ræktana, voru gerðar þegar hiti barns var lægri en 38°C. Hér ber þó að minnast að ýmis önnur einkenni geta bent til sýkingar, svo sem verkir, hósti og roði á húð (21) og því eru blóðræktanir oft gerðar þótt barn hafi ekki háan hita.

Borin voru saman börn sem höfðu föst æxli og börn sem höfðu hvítblæði á tímabilinu. Í ljós kom að tölfræðilega marktækur munur var á meðalfjölda blóðræktana, fjölda jákvæðra ræktana og á því hversu lengi sjúklingar voru í daufkyrningafæð. Sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma virðast því móttækilegri fyrir blóðsýkingum en sjúklingar með föst æxli, og eru þessar niðurstöður sambærilegar niðurstöðum annarra rannsókna (18). Ástæður þessa geta annaðhvort verið vegna sjúkdómsins sjálfs, svo sem beinmergsbæling af völdum hvítblæðis, eða vegna meðferðarinnar, en sjúklingar með hvítblæði þurfa jafnan að gangast undir erfiðari og lengri krabbameinslyfjameðferð og vegna þess lengri hvítkorna- og daufkyrningafæð en sjúklingar með föst æxli (8, 11, 31, 33).

Þegar bornar voru saman tölur frá börnum með jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir kom í ljós að aldrei var marktækur munur á blóðgildum. Blóðrannsóknir virðast því hafa lítið forspárgildi á niðurstöður blóðræktana. Hér verður þó að athuga að fjöldi hvítra blóðkorna og daufkyrninga getur í mörgum tilfellum verið óeðlilega lágur vegna illkynja sjúkdómsins sjálfs og oft verður ekki hvítkornafjölgun hjá þessum börnum (20). CRP hækkar þar að auki ekki marktækt fyrr en 24-48 klukkustundum eftir upphaf bólguviðbragða, auk þess sem samband er á milli styrks þess í blóði og vefjaskemmda eða virkni undirliggjandi illkynja sjúkdóms (32). Einnig getur CRP hækkað við aðrar sýkingar, svo sem veirusýkingar í blóði (32). Að auki ber að geta þess að næmi blóðræktana er ótryggt þegar aðeins ein blóðræktun er tekin.

Börn með jákvæðar og neikvæðar blóðræktanir voru einnig borin saman með tilliti til hæsta hita-

stigs síðustu 12 klukkustundir fyrir ræktun. Ekki fannst tölfræðilega marktækur munur á meðalhita og var dreifing hitastigs álíka þegar um jákvæðar og neikvæðar ræktanir var ræða. Þessar niðurstöður benda til þess að líkamshiti við blóðræktun segi ekki vel fyrir um hvort ræktun muni verða jákvæð eða neikvæð. En líklegt verður þó að teljast að einhverjar þessara jákvæðu ræktana séu mengun.

Dánartíðni af völdum blóðsýkinga í krabbameinsveikum börnum hefur farið sífellt lækkandi á síðustu árum, þrátt fyrir aukna krabbameinslyfjameðferð. Þetta má meðal annars þakka bættri stuðningsmeðferð fyrir krabbameinsveik börn, svo sem tíðari gjöfum vaxtarþátta sem örva myndun blóðfrumna í merg, sem og árangursríkri reynslusýklalyfjameðferð við grunuðum sýkingum. Stöðug endurskoðun á reynslusýklalyfjameðferð við hita og daufkyrningafæð er þó ákaflega mikilvæg. Til að svo megi verða er nauðsynlegt að afla nýjustu þekkingar á tíðni algengustu sýkingarvalda og næmi þeirra fyrir sýklalyfjum.

Þessi rannsókn svarar brýnum spurningum og bætir við þekkingu manna á blóðsýkingum barna hérlendis. Staðfestir hún einnig mikilvægi eftirlits með börnum sem gangast þurfa undir erfiða krabbameinsmeðferð og verða móttækilegri fyrir hvers kyns sýkingum. Ennfremur gefur hún ekki að svo stöddu tilefni til breyttrar reynslusýklalyfjameðferðar hjá börnum með daufkyrningafæð og hita á Barnaspítala Hringsins þó vissulega beri að hafa í huga umtalsverðan fjölda af kóagúlasa neikvæðum stafýlókokkum.

Niðurstöðurnar renna styrkum stoðum undir kenningar erlendra rannsóknaraðila en gefa einnig tilefni til frekari rannsókna. Athyglisvert væri að gera áframhaldandi rannsókn, sem næði yfir lengra tímabil og hefði þar af leiðandi stærri sjúklingahóp. Þá væri einnig forvitnilegt að skoða aðrar sýkingar í þessum hópi barna, svo sem staðbundnar sýkingar eða blóðsýkingar af völdum sveppa eða veira. Vonandi gefst tækifæri til þess síðar meir.

Þakkir

Starfsfólk skjalasafns Landspítala í Vesturhlíð, sem og ritarar á Barnaspítala Hringsins, fá kærar þakkir. Einnig viljum við þakka rannsóknarhópnum á Barnaspítala Hringsins og kvennadeild Landspítala.

Heimildir

1. Longo DL. Approach to the patient with cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison´s Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: he McGraw-Hill Companies, Inc; 2005. p. 435-41.
2. Nachman JB, Abelson HT. Oncology. In: Behrman E, Kliegman R, editors. Nelson Essentials of Pediatrics. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2002: 645-69.
3. Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment: surgery, chemotherapy and biologic therapy. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison´s Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005: 464-89.
4. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. Immunopharmacology 2000; 47: 63-83.
5. Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jónmundsson GK, Jónsson OG, Thorsson AV, Haraldsson Á. Immunoglobulin Class and Subclass Concentrations After Treatment of Childhood Leukemia. Pediatric Hemato Oncol 2001; 18: 167-72.
6. Shaw PJ. Suspected infection in children with cancer. J Antimicrobial Chemotherapy 2002; 49 Suppl 1: 63-7.
7. Finberg R. Infections in Patiens with Cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison´s Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005: 489-97.
8. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. J Pediatric Hemato Oncol 1999; 21: 501-8.
9. Urrea M, Rives S, Ofelia C, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. Am J Infection Control 2004; 34: 205-8.
10. Pizzo PA. Fever in Immunocompromised Patients. Current Concepts 1999; 341: 893-9.
11. Blijlevens NMA, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. Clin Microbiol Infection 2001; 7: 47-53.
12. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. J Clin Oncol 2001; 19: 3415-21.
13. Dourd MC, Arlet G, Leverger G, et al. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric hematology and oncology patients. Intensive Care Med 1991; 17: 30-5.
14. Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-32.
15. Langley J, Gold R. Sepsis in febrile neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 34-7.
16. Rosato AE, Tallent SM, Edmond MB, Bearman GML. Susceptibility of coagulase-negative staphylococcal nosocomial boodstream isolates to the chlorhexidine/silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter. Am J Infect Control 2004; 32 :486-8.
17. Philpott DC, Georg RH. Central venous catheter-related septicaemia in peadiatric cancer patients. J Hosp Infection 1997; 36: 67-76.
18. Hengartner H, Berger C, Nadal D, Niggli FK, Grotzer MA. Port-A-Cath infections in children with cancer. Eur J Cancer 2004; 40 (2452-8).
19. West DC, Marcin JP, Mawis R, He J, Nagle A, Dimand R. Children with cancer, fever, and treatment-induced neutropenia: risk factors associated with illness raquiring the administration of critical care therapies. Pediatr Emerg Care 2004; 20: 79-84.
20. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. Int J Antimicrobial Ag 2000; 16: 131-3.
21. Cohen J, Brubn-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32(11 (Suppl.)): 466-94.
22. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 1737-41.
23. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 203-9.
24. Kline RM, Baorto EP. Treatment of Pediatric Febrile Neutropenia in the Era of Vancomycin-Resistant Microbes. Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 207-14.

25. Haslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance. J Pediatr 2002; 140: 5-7.
26. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Identification of Children Presenting With Fever in Chemotherapy-Induced Neutropenia at Low Risk for Severe Bacterial Infection. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 436-43.
27. Rúnarsson G, Önundarson PT, Kristinsson KG, Jóhannsson GM, Björnsdóttir J, Magnússon S. Sýkingar sjúklinga með brátt hvítblæði og neutropeniu á Landspítalanum 1981-1991. Læknablaðið 1992; 78(Fylgirit 21).
28. Gustafsson G, Langmark F, Wesenberg F, Lannering B, Heyman M, de Verdier B. Childhood Cancer in the Nordic Countries: Report on Epidemiologic and Therapeutic Results From Registries and Working Groups. NOPHO Annual Meeting; 2005; Lillehammer; 2005.
29. Árnason S, Thors VS, Guðnason Þ, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Blóðsýkingar barna á Íslandi 1994-2005. Læknablaðið 2008; 94: 525-9.
30. Blóðmeinafræði - Klínísk efnafræði - Handbók B. Available from: URL: www4landspitaliis/lsh_ytrinsf/pages/rabokbhtm. Maí 2005.
31. Pastura PSVC, Land MGP, Santoro-Lopes G. Predictive Model for the Length of Hospital Stay of Children With Hematologic Malignancies, Neutropenia, and Presumed Infection. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 813-6.
32. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor II. Brit J Haematol 2000; 111: 1093-102.
33. Abbas AAH, Fryer CJH, Paltiel C, et al. Factors Influencing Central Line Infections in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Single Institutional Study. Pediatr Blood Cancer 2003; 42: 325-31.

Grein móttekin 25.1.2008, samþykkt til birtingar 19.6.2008

Sumacta – *sumatriptan 50 og 100 mg*

Sumacta 50 og 100mg húðaðar töflur. **Virk innihaldsefni og styrkleikar:** Hver tafla inniheldur 50 eða 100mg af súmatriptan (sem súmatriptan súkkínat). **Ábendingar:** Bráðameðferð við mígreni, með eða án fyrirboðaeinkenna. **Skammtar og lyfjagjöf:** Súmatriptan á ekki að nota fyrirbyggjandi. Súmatriptan er ætlað til einlyfjameðferðar við bráðameðferð á mígreni. Súmatriptan á að taka eins fljótt og hægt er eftir að mígreniverkur kemur. Súmatriptan er þó jafn virkt þegar það er tekið seinna í kastinu. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni. Töflurnar má mylja og dreifa í vökva. *Fullorðnir:* Stakur 50mg skammtur. Sumir geta þurft 100mg skammt. Ef fyrsti skammtur virkar ekki ætti ekki að taka annan skammt við sama kastinu. Súmatriptan má taka við síðari köstum. Ef einkenni hverfa af fyrsta skammtinum en koma aftur, má taka 1-2 viðbótarskammta innan næstu 24 klst., svo fremi a.m.k. 2 klst. líði milli skammta og að ekki séu meira en 300mg tekin á tímabilinu. *Börn og unglingar (<17 ára):* Ekki er mælt með notkun súmatriptans. *Aldraðir:* Ekki er mælt með notkun súmatriptans hjá sjúklingum eldri en 65 ára þar til nánari klínísk gögn liggja fyrir. *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi:* Varúðar skal gætt vegna sjúkdóma sem geta haft áhrif á frásog, umbrot eða útskilnað súmatriptans. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir súmatriptani eða hjálparefnum. Saga um hjartadrep eða greining á kransæðasjúkdómi, Prinzmetals hjartaöng/kransæðakrampar, blóðrásartruflanir í útlimum eða einkenni um blóðþurrðarhjartasjúkdóm (IHD). Saga um sjúkdóm í heilaæðum eða skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA). Alvarlega skert lifrarstarfsemi. Miðlungs eða alvarlegur háþrýstingur og vægur ómeðhöndlaður háþrýstingur. Samhliða notkun ergotamíns eða ergotamínafleiða. Samhliða meðferð með afturkræfum (t.d. móklóbemíði) eða óafturkræfum (t.d. selegilíni) mónóamín oxidasa hemlum (MAOI). Súmatriptan má ekki nota innan 2 vikna eftir að meðferð með óafturkræfum MAOI lýkur. Varúð: Sumacta á aðeins að nota þegar greining á mígreni er afdráttarlaus. Sumacta er ekki ætlað til meðhöndlunar helftarlömunar- (hemiplegic), heilastofns- (basilar) eða augnvöðvalömunar- (ophthalmoplegic) mígreni. Útiloka þarf alvarlega taugafræðilega sjúkdóma, áður en meðferð sjúklings hefst. Hafa skal í huga að mígrenisjúklingum getur verið hættara við að fá ákveðna heilaæðasjúkdóma. Tímabundin einkenni geta komið fram, einkum verkur fyrir brjósti og þrýstingur, sem geta verið sterk og leitt upp í háls. Ef einkenni benda til blóðþurrðarhjartasjúkdóms, skal hætta meðferðinni og framkvæma viðeigandi rannsóknir. Súmatriptan ætti ekki að gefa sjúklingum sem eru í hættu á að fá blóðþurrðarhjartasjúkdóm, þar til rannsókn sem útilokar kransæðasjúkdóm hefur farið fram. Örsjaldan hafa alvarleg kransæðatilfelli orðið, jafnvel hjá sjúklingum sem ekki höfðu undirliggjandi hjartasjúkdóm. Eftir markaðssetningu súmatriptans hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um sjúklinga með serótónín heilkenni þegar lyfið hefur verið notað ásamt sértækum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) eða serótónín noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI). Sé klínískt talið nauðsynlegt að nota samhliða meðferð SSRI/SNRI er ráðlegt að fylgjast á viðeigandi hátt með sjúklingnum. Súmatriptan þarf að gefa með varúð þeim sjúklingum sem hafa sögu um flogaveiki eða heilaskemmdir sem lækka krampaþröskuld, þar sem tilkynnt hefur verið um flog í tengslum við súmatriptan. Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir súlfonamíðum geta fengið ofnæmisviðbragð. Þegar triptan lyf eru gefin ásamt náttúrulyfjum sem innihalda Jóhannesarjurt (St.John´s Wort, *Hypericum perforatum*), getur tíðni aukaverkana aukist. Langtíma notkun hvers kyns verkjalyfja við höfuðverkjum getur gert þá verri. Hafa ætti í huga höfuðverk vegna ofnotkunar lyfja við greiningu sjúklinga sem hafa tíða höfuðverki þrátt fyrir (eða vegna) reglulega notkun höfuðverkjalyfja. Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. **Milliverkanir:** Súmatriptan milliverkar ekki við própranólól, flúnarizín, pízótífen eða alkóhól. Samhliða notkun ergotamín er frábending A.m.k. 24 klst. ættu að líða eftir töku ergotamínlyfja þar til súmatriptan er notað og ekki ætti að nota ergotamínlyf fyrr en 6 klst. eftir að súmatriptan var tekið. Samhliða notkun MAOI lyfja er frábending. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um sjúklinga með serótónín heilkenni við samhliða notkun á sértækum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI) Einnig er hætta á serótónín heilkenni séu súmatriptan og litíum gefin samhliða. **Meðganga og brjóstagjöf:** Gögn liggja fyrir, varðandi notkun 1000 barnshafandi kvenna á fyrsta þriðjungi meðgöngu, eftir markaðssetningu súmatriptans. Engar vísbendingar um aukna hættu á fæðingargöllum hafa komið fram þó gögnin gefi ekki óyggjandi niðurstöðu. Takmörkuð gögn eru til um notkun á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Einungis ætti að meðhöndla barnshafandi konur með súmatriptani ef ávinningur fyrir móðurina er talinn meiri en áhættan fyrir fóstrið. Súmatriptan berst í brjóstamjólk eftir gjöf undir húð. Til að draga úr áhrifunum á barnið ætti að sleppa brjóstagjöf í 24 klst. eftir meðferð með súmatriptani. **Akstur og notkun véla:** Syfja getur komið fram hjá mígreni sjúklingi vegna mígrenikastsins eða vegna notkunar súmatriptans. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. **Aukaverkanir:** *Algengar:* Truflun á skynjun, þ.m.t. náladofi og minnkað skynnæmi, svimi, syfja. Tímabundin hækkun blóðþrýstings stuttu eftir meðhöndlun. Hitakóf. Ógleði og uppköst; tengsl við súmatriptan eru þó ekki ljós. Þyngslatilfinning (yfirleitt skammvinn, getur verið sterk og á mismunandi stöðum, þar með talið í brjósti og hálsi). Verkur, hita- eða kuldatilfinning, þrýstingur eða herpingur (yfirleitt skammvinn og geta verið sterk og á mismunandi stöðum, þar með talið í brjósti og hálsi). Þróttleysi og þreyta (að jafnaði mild einkenni til miðlungs sterk og tímabundin). *Örsjaldan koma fyrir:* Minniháttar truflun á lifrarstarfsemisprófum. Óeðlilegt næmi. Krampar. Augntin, sjónsviðseyða, skjálfti, truflað vöðvaspenna. Augnflökt, sjóndepra, versnun sjónar. Tap á sjón þar á meðal hefur verið tilkynnt um varanlega versnun á sjón. Benda skal á að mígrenikast getur sjálft truflað sjón. Hægsláttur, hraðsláttur, hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir, tímabundin blóðþurrðar breytingar á hjartalínuriti, krampar í kransæðum, hjartaöng eða fleygdrep í hjarta. Lágþrýstingur, Raynauds fyrirbæri. Blóðþurrðar ristilbólga. Stífleiki í hálsi. **Hver lyfjaávísun takmarkast við 12 töflur af 50mg og 6 töflur af 100mg. Pakkingar og hámarksverð í smásölu (1. október 2007):** Húðaðar töflur 50 mg, 12 stk.: 6.391 kr., 100 mg, 6 stk.: 4.641 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R. **Greiðsluheimild:** E. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf, Júlí 2007.

actavis
hagur í heilsu



Lundbeck

Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur og riða í sauðfé

Guðmundur Georgsson[1]
sérfræðingur í líffærameinafræði,

Elías Ólafsson[2]
sérfræðingur í taugasjúkdómafræði

† **Gunnar Guðmundsson**[2]
sérfræðingur í taugasjúkdómafræði

Lykilorð: prion, sauðfjárriða, Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur, faraldsfræði.

Ágrip

Tilgangur: Sauðfjárriða og Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur (CJD) hjá mönnum teljast til príonsjúkdóma og smitefni þeirra eru náskyld. Leitað var svara við spurningunni hvort sauðfjárriða gæti borist í menn og valdið CJD.

Efniviður og aðferðir: Skimað var fyrir CJD á 40 ára tímabili, 1960-2000. Afturskyggn rannsókn hófst 1980. Sjúkraskrár taugasjúkdómadeildar Landspítalans frá árunum 1960-1980 voru kannaðar. Rannsakaðir voru vefjabitar (vaxkubbar) úr safni rannsóknarstofu HÍ við Barónsstíg af tilfellum, sem höfðu verið greind sem CJD eða rökstuddur grunur var um þá greiningu.Við framskyggnu rannsóknina 1980-2000 gafst einnig færi á að kanna tákna 129 í erfðaefni príons og auðkenna stofn smitefnis. Teknar voru saman upplýsingar um faraldsfræði riðu og neysluvenjur landans kannaðar.

Niðurstöður: 4 tilfelli af CJD voru greind á þessum 40 árum, tvö á hvoru tímabili. Árleg dánartíðni var 0,44 á milljón íbúa.

Ályktun: Þar eð tíðnin hérlendis er ríflega helmingi lægri en meðaltalstíðni í 18 öðrum Evrópulöndum á tímabilinu 1997-2004, sem var 1,11 á milljón íbúa, teljum við næsta víst að sauðfjárriða berist ekki í fólk, enda hefði má búast við hærri tíðni CJD hérlendis og hugsanlega afbrigðilegum tilfellum ef svo væri því Íslendingar hafa verið útsettir fyrir riðu í 130 ár.

Inngangur

Riða er frumgerð príon sjúkdóma, sem einnig eru nefndir smitandi svampkennd heilamein (transmissible sprongiform encephalopathy, TSE´s) sem dregur dám af einkennandi vefjaskemmdum í heila. Sjúkdómarnir eru banvænir hrörnunarsjúkdómar í miðtaugakerfi manna (neurodegenerative) og dýra. Helstir þeirra eru, auk riðu í sauðfé og geitum, kúariða (bovine spongiform encephalopathy, BSE), langvinnur rýrnunarsjúkdómur í hjartardýrum (Chronic Wasting disease, CWD). Í mönnum eru helstu sjúkdómarnir: Creutzfeldt-Jakob (CJD), Kuru og banvænt ættlægt svefnleysi (Fatal Familial Insomnia, FFI). Dýrasjúkdómarnir eru að því leyti frábrugðnir mannasjúkdómum að þeir eru að jafnaði smitandi, en hins vegar geta mannasjúkdómarnir auk þess að vera smitandi, verið ættlægir eða stakir (sporadic). Greind eru fjögur mismunandi form af CJD (sjá aðferðir) og er staka formið sCJD langalgengast eða milli 80-90% (1,2,3) Megineinkenni þess eru hratt vaxandi vitglöp (dementia) (4). Orsök er ókunn en þekktur

[1]Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum,
[2]taugalækningadeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Guðmundur Georgsson, Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum v/Vesturlandsveg, 112 Reykjavík.
ggeorgs@hi.is

ENGLISH SUMMARY

Georgsson G, Ólafsson E, Guðmundsson G

Scrapie of sheep and Creutzfeldt-Jakob disease in Iceland

Objective: Scrapie of sheep and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) are both classified as prion diseases. The infectious agents of both diseases are closely related. The objectives of the study was to explore, whether sheep scrapie could be transmitted to humans and cause CJD.

Material and methods: The occurrence of CJD was studied in a period of 40 years, 1960 to 2000. The first part of the study, which was started in 1980, was retrospective. Hospital records from the Department of Neurology of the National Hospital from the years 1960-1980 were scrutinised and paraffin blocks from the collection of the Department of Pathology from cases with the diagnosis CJD and some suspect cases were obtained and analysed. The latter part of the study was prospective, which gave the possibility to study codon 129 of PRNP gene and characterise the strain of the infectious agent. Information on the epidemiology of scrapie in Iceland and of the diet of Icelanders was collected.

Results: Four cases of CJD were detected in the 40 years studied, which corresponds to an incidence of 0.44 per million inhabitants, which is less than half the average incidence in 18 other European countries in the years 1997-2004.

Conclusion: The low incidence of CJD in Iceland does not indicate that sheep scrapie can be transmitted to humans and cause CJD. If this were the case, we would have excpected an higher incidence of CJD and possibly atypical cases, as the Icelandic population has been exposed to scrapie for 130 years.

Keywords: prions, sheep scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, epidemiology.

Correspondence: Guðmundur Georgsson, *ggeorgs@hi.is*

áhættuþáttur er methionine/ methionine (M/M) í tákna 129 príon-gensins (5).

Príon (*pro*teinacous *in*fectious particles) er heitið sem Prusiner gaf smitefninu þegar hann setti fram þá kenningu að smitefnið væri einvörðungu gert úr prótíni og hefði ekkert erfðaefni (6). Nokkru síðar var sýnt fram á gen sem skráir fyrir eðlilegu príon-prótíni PrP^C, (c=cellular). Þetta er himnutengt prótín sem er tjáð í flestum vefjum en sýnu mest í miðtaugakerfi (7). Enda þótt PrP^C sé mjög vel varðveitt milli tegunda, til dæmis er 90% samsvörun með manni og mús og 97% með kind og manni, er þekking á starfi þess brota- og mótsagnakennd. Mýs með óvirku PrP^Cgeni (knockout mice) sem fylgst var með í tvö ár þroskuðust eðlilega (8). En hins vegar hefur ýmist verið lýst eituráhrifum PrP^C í umfrymi taugafrumu eða verndandi (9,10). Rannsóknir á tvíblendingskerfi gersveppa (yeast two-hybrid) hafa leitt í ljós að PrP^C binst prótíni (*neurotrophin receptor interacting MAGE homlog*) í umfrymi, og að samtjáning þeirra í taugafrumum geti valdið lækkaðri himnuspennu í hvatberum sem getur verið forboði stýrðs frumudauða (apoptosis) eða raskað flutningi taugaboða með *GABA*-taugafrumum (11). Smitefnið PrP^{Sc} myndast við víxlverkun við PrP^C og virkar bæði sem mót fyrir PrP^C og örvar tjáningu þess. Við þessi samskipti breytist þrívíddarform PrP^C, í stað α-spírala myndast β-flákar (β-*pleated sheets*), sem gerir smitefnið mjög þolið, m.a. gegn venjulegum sótthreinsunaraðferðum. Amínosýruröðin er hins vegar hin sama og í PrP^C og því greinir líkaminn smitefnið ekki sem framandi og ónæmiskerfið bregst ekki við því með mótefnamyndun (12,13). Tilvist PrP^C er skilyrði fyrir því að smit eigi sér stað. Mýs, sem PrP geni hefur verið eytt (knockout mice), voru ónæmar fyrir sýkingu með riðu (14).

Þrátt fyrir að mikil þekking hafi unnist síðan príon-kenningin var sett fram, sem hefur stutt þá kenningu (12,13,15), var það ekki fyrr en nýlega að ætla má að hún hafi verið sönnuð, þegar tókst að sýna fram á að smitefni myndað *in vitro* væri smitandi *in vivo* með tilraunasýkingu í músum (16) og hömstrum (17).

Íslendingar hafa búið við riðu í sauðfé í um það bil 130 ár. Hún kom fyrst upp í Skagafirði og breiddist fljótt út um Mið-Norðurland og var bundin við það svæði í 75 ár, en tók þá að breiðast út til annarra landsvæða (18, 19) og náði til 2/3 hluta landsins þegar hún náði hámarki um miðjan níunda áratuginn (20).

Hvatinn að þessari rannsókn á CJD hérlendis sem hófst 1980 voru greinar um háa tíðni CJD í líbýskum Gyðingum í Ísrael sem var um þrítugfalt hærri en í fólki af öðrum kynþáttum í landinu (21). Í kjölfar þess var sett fram sú tilgáta að hugsanlega mætti rekja þessa háu tíðni til neyslu augna úr sauðfé, sem telst til lostætis hjá Líbýumönnum. Það að augu eru sérstaklega tilgreind má rekja til þess að um svipað leyti var skýrt frá því að CJD hafi sennilega borist með ígræðslu hornhimnu (22). Líklegra virtist þó að smitið hafi orðið vegna neyslu þeirra á léttsteiktum heila og mænu en það þykir einnig mikið lostæti ekki einungis hjá líbýskum Gyðingum heldur einnig Aröbum af ýmsu þjóðerni í Norður-Afríku (23).

Efniviður og aðferðir

Fyrri hluti rannsóknar á tíðni CJD, sem hófst 1980, var afturskyggn og náði yfir tímabilið 1960 til 1980. Farið var yfir sjúkraskýrslur taugalækningadeildar Landspítala og leituð upp tilfelli sem höfðu ýmist verið greind sem CJD eða þar sem rökstuddur grunur var um að sjúklingur hefði látist af CJD. Jafnframt voru fengnir vefjabitar úr safni rannsóknarstofu Háskólans við Barónsstíg. Alls fundust 5-10 paraffín-kubbar úr heila úr hverju tilfelli. Nýjar sneiðar voru skornar og litaðar með haematoxylin eosin (HE) , anti-GFAP (*glial fibriallary acidic protein*) fyrir stjarnfrumum og með mótefni gegn PrP^{Sc}. Síðari hluti rannsóknarinnar, það er frá 1980 til 2000, var framskyggn. Við krufningu voru áður en þeir voru hertir í formalíni, teknir bitar og snöggfrystir í fljótandi köfnunarefni sem gerði kleift að beita öðrum rannsóknaraðferðum en vefjameinafræðilegum. Sýni fyrir smásjárskoðun voru tekin úr: *frontal, parietal, temporal og occipital cortex, basal ganglia, thalamus með substantia nigra, mesencephalon, hippocampus, cerebellum og medulla oblongata.*

Við klíníska greiningu á CJD var stuðst við eftirfarandi skilmerki sem notuð voru af samstarfshópi Evrópusambandsins (NEUROCJD) sem fékkst við skimun og rannsókn á CJD í Evrópu undir forystu Roberts G. Will í Edinborg og við tókum þátt í.

Meinvefjafræði

Skornar voru 5µm þykkar sneiðar og þær litaðar með HE litun til að meta einkennandi vefjaskemmdir, en jafnframt ónæmislitaðar til að sýna fram á smitefnið PrP^{Sc} og viðbrögð stjarnfrumna. Sams konar athugun var gerð á vefjasneiðum úr riðu til samanburðar.

Við ónæmislitun notuðum við peroxidase-antiperoxidase (PAP) aðferð með diaminobenzidine (DAB) sem hvarfefni. Við litun fyrir PrP^{Sc} beittum við formeðhöndlun samkvæmt (25), og 3F4 einstofna músamótefni gegn PrP^{Sc}(Covance, Leeds,

UK) eða 3F10(Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA) í þynningunni 1:2000. En til að sýna fram á smitefnið í sauðfé beittum við einstofna mótefninu F89/160.1.5 í þynningunni 1:3000 (26). Við litun fyrir stjarnfrumum notuðum við viðurkenndar aðferðir (27). Þar beittum við fjölstofna kanínumótefni gegn *Glial Fibrillary Acidic Protein* (anti-GFAP, Dakocytomation, Glostrup, Danmörk) í þynningunni 1:250. GFAP er einkennandi fyrir þráðlaga stjarnfrumur (fibrillary astrocytes) í hvítu. Í gráma, það er heilberki og kjörnum, eru hins vegar *gemistocytic* stjarnfrumur sem litast ekki með mótefni gegn GFAP, en bregðast við áreiti með aukinni myndun af *glial fibrillary acidic* prótíni og taka á sig form þráðlaga stjarnfrumna.

Paraffinkubbar úr þessum tilfellum voru sendir til Herberts Budka í Vín vegna ESB- verkefnis, Prionet, sem hann stýrir og við tókum þátt í.

Niðurstöður

Í afturskyggnu rannsókninni sem náði yfir 20 ár (1960-1980) fundust tvö tilfelli af stökum Creutzfeldt-Jakob sjúkdómi (sCJD).

Fyrsta tilfellið: 56 ára verkamaður. Utan þunglyndis um hríð hafði hann verið hraustur. Um það bil 4½ fyrir andlátið fór að bera á minnisleysi og nokkru síðar kom fram stirðleiki, magnleysi og ofskynjanir. Hann varð óvinnufær og var lagður inn á sjúkrahús á landsbyggðinni 1½ mánuði eftir að fyrstu einkennin komu fram. Einkennin fóru sífellt versnandi og var hann fluttur á Kleppsspítalann eftir 1½ mánuð með sjúkdómsgreininguna geðklofi. Gunnar Guðmundsson rannsakaði hann þar og taldi samkvæmt klínískri skoðun að um CJD væri að ræða. Auk stigvaxandi vitglapa komu fram sjóntruflanir, vöðvakippir (myoclonus), skortur á samhæfingu (coordination) og pyramidal og extrapyramidal einkenni, að lokum lá hann hreyfingarlaus og gat ekki tjáð sig. Heilarit var dæmigert fyrir sCJD. Engin ættarsaga um geðsjúkdóma.

Endanleg klínísk greining: líklegur CJD

Gerð var krufning og við vefjaskoðun sáust einkennandi svampkenndar (spongiform) breytingar í sneiðum úr heilaberki, fjölgun og stækkun stjarnfrumna og með ónæmislitun fundust útfellingar af PrP^{Sc} ýmist sem taugamóta (synaptic) eða perivakuólar. Ekki sáust flákar (plaques).

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Annað tilfellið: 73 ára bóndi. Fæddur og uppalinn og bjó á svæði sem riða hefur aldrei fundist. Hafði verið heilsugóður, en 5½ mánuðum fyrir andlátið fór hann að verða undarlegur í háttum, sljór og gleyminn og átti erfitt með að tjá sig. Gunnar Guðmundsson skoðaði sjúklinginn fyrir innlögn á Landspítalann og þar lést hann eftir ríflega fjögurra mánaða legu. Hann var ruglaður við innlögn og gat ekki svarað spurningum og fóru einkennin síversnandi. Megineinkenni voru vaxandi vitglöp og kippir í útlimum. Auk þess var hann með sjóntruflanir, einkenni frá litla heila og pyramidal og extrapyramidal einkenni. Að lokum var hann rúmliggjandi og tjáði sig ekki. Heilarit sýndi dæmigerðar breytingar fyrir CJD. Klíníska greiningin var vitglöp, sennilega vegna CJD. Sjúklingur andaðist 5½ mánuði eftir upphaf einkenna.

Endanleg klínísk greining: líklegur sCJD

Hann var krufinn og reyndist dánarorsök lungnabólga. Lýst var heilarýrnun með víkkun á heilahólfum.

Smásjárskoðun á sneiðum úr heila leiddi í ljós dæmigerðar svampkenndar vefjaskemmdir og jafnframt tókst með ónæmislitun að sýna fram á smitefnið PrP^{Sc} og voru útfellingar af svonefndu *sy-*

Skilmerki greiningar á Creutzfeldt-Jakob sjúkdómi

1. Stök tilfelli af CJD (sporadic CJD (sCJD))

1.1. **Ótvíræður**
Staðfest með taugameinafræði og/eða ónæmisvefjalitun

1.2. **Líklegur (probable)**
1.2.1 I + 2 af II + III
1.2.2 Hugsanlegur + jákvætt 14-3-3*

1.3. **Hugsanlegur (possible)**
I + 2 af II + lengd < 2 ár

I Hratt vaxandi vitglöp
II A Vöðvakippir
B Sjóntruflanir eða einkenni frá litla heila
C Pyramidal og/eða extrapyramidal einkenni
D Hreyfingarleysi og þögn (akinetic mutism)
III Dæmigert heilarit

* Prótín í mænuvökva, sem kemur fram í sCJD og raunar fleiri sjúkdómum í miðtaugakerfi (24) og farið er að nota sem viðbótar rannsóknaraðferð eftir að okkar rannsókn lauk.

2. Accidental, iatrogenic (iCJD)
Smit vegna læknisverka

2.1 **Ótvíræður**
Ótvíræður CJD sem tengist þekktum iatrogen áhættuþætti.

2.2 **Líklegur**
2.2.1 Vaxandi og ríkjandi heilkenni frá litla heila í þega hormóns úr heiladingli manna.

3. Ættlægur (genetic) CJD(gCJD)

3.1 **Ótvíræður**
3.1.1 Ótvíræður CJD + ótvíræður eða líklegur CJD í 1. stigs ættingja.
3.1.2 Ótvíræður CJD + meinvirk PRNP stökkbreyting

3.2 **Líklegur**
3.2.1 Vaxandi geðtruflanir + ótvíræður eða líklegur CJD í 1.stigs ættingja.
3.2.2 Vaxandi geðtruflanir + meinvirk PRNP stökkbreyting

4. variant CJD (vCJD)

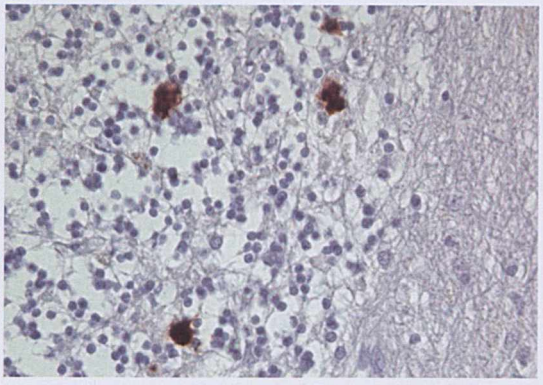
4.1 **Ótvíræður** 1A og taugmeinafræðileg staðfesting á vCJD

4.2 **Líklegur**
4.2.1 I og 4/5 af II og IIIA og IIIB
4.2.2 IV A

4.3 **Hugsanlegur**
I og 4/5 af II og III A

4. vCJD

I A Vaxandi geðtruflanir
B Lengd sjúkdóms >6 mánuðir
C Rannsóknir benda ekki til annarrar greiningar
D Ekki saga um hugsanlega iatrogen útsetningu
E Engar vísbendingar um ættlægt form af CJD
II A Geðtruflanir snemma í ferlinu
B Viðvarandi sársaukafull einkenni
C Slingur (ataxia)
D Vöðvakippir, eða chorea eða dystonia
E Vitglöp
III A Heilarit er ekki dæmigert fyrir CJD á fyrri stigum sjúkdóms
B Bilateral pulvinar high sign í MRI scan
IV A Jákvætt sýni úr hálskirtli



Mynd 1. *Cerebellum með nokkrum mýlildisflákum í granule frumulagi, þar sem nokkur rýrnun sést. Mótefnalitun með 3F4 gegn PrP^{Sc} og haematoxylin mótlitun.*

naptic formi í heilaberki og berki litla heila, en ekki sáust flákar. Fjölgun og stækkun stjarnfrumna.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Árleg dánartíðni á þessu 20 ára tímabili sem afturskyggna rannsóknin náði til reyndist vera 0,49 á milljón íbúa.

Framskyggn rannsókn frá 1980 til 2000

Þriðja tilfellið: 72 ára húsmóðir, borin og barnfædd í Reykjavík og bjó þar alla ævi. Þegar hún var fimmtug var græddur í hana hjartagangráður. Einnig hafði verið greind hjá henni vanstarfsemi skjaldkirtils og hafði hún fengið lyfjameðferð vegna hennar.

Að öðru leyti hafði hún verið hraust þar til einkenni þess sjúkdóms komu í ljós sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús. Fyrstu einkennin voru minnisleysi og breyting á hegðun. Hún svaraði spurningum útí hött. Síðar fór að bera á óstöðugleika og dettni. Síðan komu fram einkenni vaxandi vitglapa, sjóntruflanir, einkenni frá litla heila og pyramidal einkenni og loks var hún alveg rúmliggjandi og ófær um að tjá sig. Heilarit sýndi breytingar dæmigerðar fyrir CJD. Sjúklingur lést um það bil þremur mánuðum eftir að fyrstu einkenni komu fram. Við krufningu var heilinn næsta eðlilegur við stórsæja skoðun. Sýni voru tekin í formalín fyrir smásjárskoðun úr heilaberki, *frontalt, parietalt, temporalt og occipitalt, basalganglia, corpora mamillaria, thalamus, substantia nigra, pons með locus coeruleus, pes hippocampi og cerebellum*. Auk þess var tekinn biti og snöggfrystur í fljótandi köfnunarefni fyrir aðrar rannsóknir. Engin ættarsaga um geðsjúkdóma.

Klínísk greining: líklegur sCJD

Við smásjárskoðun á sneiðum úr heila sáust mjög vægar svampkenndar breytingar í heilaberki *frontalt og parietalt*, en mjög áberandi og útbreiddar í *temporal, occipital og parahippocampal* berki. Mjög vægar breytingar í *substantia nigra og molecular* lagi litla heila. Með ónæmislitun fundust útfellingar af PrP^{Sc} *synaptic* og *perivacuólar*, ríkulegt í heilaberki en minna áberandi í berki litla heila. Ekki sáust flákar. Fjölgun og stækkun stjarnfrumna var ótvíræð.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Aðrar rannsóknir: Ekki fundust stökkbreytingar í PrP geni; Tákni 129 í PrP geni reyndist arfhreinn methionine/methionine (M/M).Við athugun með prótínþrykki á PrP^{Sc} reyndist smitefnið vera af flokki 1, sem er einkennandi fyrir sCJD.

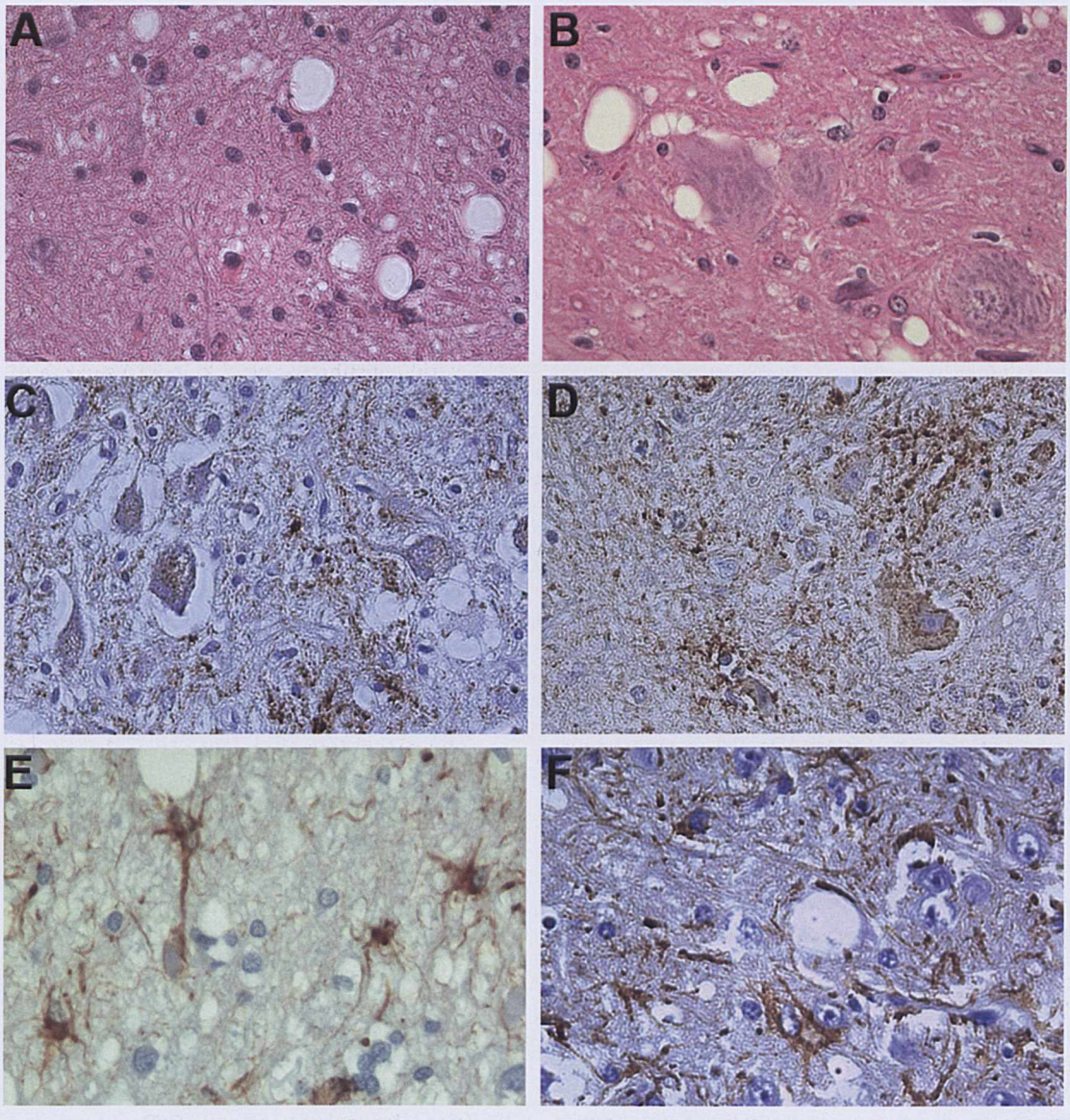
Fjórða tilfellið: 70 ára húsmóðir borin og barnfædd í Reykjavík og bjó þar alla tíð. Hún hafði verið heilsuhraust og ekki legið á sjúkrahúsi nema við barnsburð. Ári áður en hún lést fór að bera á óöryggi í stöðu og við göngu, það er slingri. Þau einkenni ágerðust og jafnframt dró úr þoli. Hún varð að hætta störfum fjórum mánuðum eftir að einkennin komu fram og var lögð inn á sjúkrahús tveimur mánuðum síðar. Við komu var hún mjög stíf og talsvert bar á handskjálfta. Segulómmynd (*MRI*) tekin ríflega mánuði eftir innlögn sýndi lítinn blett í *frontal cortex* vinstra megin, sem ekki hafði sést fjórum mánuðum áður. Endurtekin heilarit voru ekki dæmigerð fyrir CJD. Um svipað leyti voru greind vitglöp með áberandi *frontal* einkennum. Þessi einkenni fóru síversnandi og síðasta mánuðinn sem hún lifði lá hún að mestu hreyfingarlaus og gat ekki tjáð sig. Engin ættarsaga. Einkenni voru talin benda til *corticostriatonigral degenerationar*, en einnig var hugleidd greiningin CJD.

Við krufningu á heila sást lítils háttar rýrnun á *frontal cortex* með vægri víkkun á *frontal* hluta hliðarhólfa. *Caput nuclei caudati* virtust lítið eitt útflattir, sennilega vegna útvíkkunar á heilahólfum frekar en rýrnun.

Klínísk greining: hugsanlegur sCJD

Smásjárskoðun á heila leiddi í ljós útbreiddar svampkenndar breytingar í heilaberki einkum *frontalt, parietalt og temporalt* en mjög vægar *occipitalt*. Að auki voru mjög áberandi svampkenndar breytingar í *corpus striatum og thalamus*, en heldur vægari í *mesencephalon og medulla oblongata* og þar einkum í *nucleus olivarius*. Væg *depigmentatio í substantia nigra*. Í litla heila sáust svampkenndar breytingar einkum í *nucleus dentatus og granule* frumulagi. Við ónæmislitun fyrir PrP^{Sc} sáust einstaka flákar í heilaberki en allmargir í litla heila einkum í *granule* frumulagi (mynd 1). Að auki sáust kornóttar perivakuólar útfellingar svo og í umfrymi einstakra taugafrumna og í taugamótum. Einnig sást fjölgun og stækkun stjarnfrumna. Aðrar rannsóknir leiddu í ljós að tákni 129 í PrP geni var arfblendinn methionine/valine (M/V). Með prótínþrykki var sýnt fram á að PrP^{Sc} var af flokki 1.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD



Mynd 2. *A og B: Einkennandi svampkenndar (spongiform) breytingar í heilaberki í CJD (A) og í* nucleus facialis *í mænukylfu í riðu (B) HE; C og D: Útfellingar af PrP^{Sc} í nucleus dentatus í CJD (C) og í* nucleus facialis *í mænukylfu í riðu (D), sem eru sambærilegar, það er á taugamótum (synaptic) í neuropil og einnig í frymi taugafrumna. Ónæmislitun fyrir PrP^{Sc} og mótlitun með haematoxylin. E og F: Viðbrögð stjarnfrumna í heilaberki í CJD (E) og í* nucleus facialis *í mænukylfu í riðu (F). Ónæmislitun fyrir GFAP og mótlitun með haematoxylin.*

Þessi tvö tilfelli frá 20 ára tímabili framskyggnu rannsóknarinnar svara til nýgengis 0,40 tilfelli á milljón íbúa á ári. Ef tíðnin er tekin saman fyrir allt tímabilið, það er fjögur tilfelli á 40 árum, reiknast tíðnin vera 0,44 á milljón íbúa. Við staðtölulega útreikninga var forritið SAS/STAT útgáfa 8.1 notað.

Megindrættir í vefjaskemmdum í riðu voru sambærilegir við það sem einkennir vefjaskemmdir í CJD, það er svampkenndar breytingar í gráma og jafnframt áberandi fjölgun stjarnfrumna bæði í gráma og hvítu. Kornóttar útfellingar af PrP^{Sc} í *neuropil* og frymi taugafrumna var áberandi (mynd 2). Mýlildisflákar (amyloid plaques) voru mjög sjaldséðir.

Umræða

Öll tilfellin, sem við greindum voru sCJD, sem er algengasti príonsjúkdómur manna. Rannsóknir á CJD innan ramma Evrópusambandsverkefnis NEUROCJD sem náði til 10 Evrópuríkja og Ísraels á árunum 1997-2004 leiddi í ljós að af 1320 dauðsföllum voru 78,6% vegna sCJD, 9% vegna gCJD, 2,1% vegna iCJD og 10,3% vegna vCJD (1). Í fyrri rannsókn á CJD í sex Evrópulöndum reyndist hlutfall sCJD nokkru hærra, 87% (2) og sama gildir um umfangsmikla samantekt á dauðsföllum vegna CJD í Evrópu, Ástralíu og Kanada, eða 83,7% (3).

Fyrstu einkennin í þremur af okkar tilfellum voru hratt vaxandi vitglöp, en í einu tilviki voru upphafseinkennin frá litla heila. Þetta kemur vel heim við niðurstöður úr NEUROCJD rannsóknninni, þar sem fyrstu einkenni voru hratt vaxandi vitglöp (74%) og slingur (9%) (1). Og er það í samræmi við fleiri rannsóknir (4, 5).

Eins og fyrr getur er sjúkdómurinn ætíð banvænn og leiðir til dauða að jafnaði á 8 (4) eða 5 mánuðum (5) að meðaltali, en með talsverðum breytileika allt frá einum mánuði til 130 mánaða. Í okkar rannsókn lifðu sjúklingarnir að meðaltali í 6,25 mánuði.

CJD sem hefst með slingri, eins og fjórða tilfelli okkar, er kennt við Brownwell og Oppenheimer, sem fyrstir lýstu þeirri sýnd (28). En það gildir einungis ef vitglöp koma ekki fram fyrr en að minnsta kosti mánuði síðar (29). Í okkar tilfelli liðu um það bil sex mánuðir þar til vitglöp komu fram. Við afturskyggna rannsókn á 618 sCJD tilfellum sem höfðu verið staðfest með krufningu í Bretlandi fundust 29 slík tilfelli á 15 ára tímabili, það er 5% (29). Klínísk greining vafðist mjög fyrir mönnum og voru helstu mismunagreiningar, efnaskiptasjúkdómar, *paraneoplastic* heilkenni og afmýlandi sjúkdómar. Helstu byrjunareinkenni voru slingur (69%), svimi (21%), léleg samhæfing (7%) og þvoglumæli (3%), sem kemur nokkuð vel heim við okkar tilfelli. Sjúkdómurinn varaði frá 2 upp í 36 mánuði, að meðaltali 9 mánuði, sem er nokkuð skemmri tími en í okkar tilfelli, en lengri en meðaltal af öðrum tilfellum af sCJD. Einkennandi heilarit var aðeins í 10% tilfellanna.

Breytileiki (polymorphism) í tákna 129 PrP gensins, sem hefur áhrif á svipfar (phenotype) sCJD hefur verið kannaður og reyndist algengasti breytileikinn í tákna 129 vera M/V, sem tengist lengra sjúkdómsferli (30). Útfellingar af PrP^{Sc} í formi mýlildisfláka koma einkum fram í sCJD sjúklingum sem eru með samsætuna valine (allele) í tákna 129 annaðhvort sem V/V eða M/V (31).

Dánaraldur okkar tilfella var að meðaltali 68 ár. Dánartíðni er mest á aldrinum 60-80 ára samkvæmt ýmsum rannsóknum og lækkar mjög fyrir fimmtugt og yfir áttrætt (1- 4). Að vísu hefur verið sýnt fram á tilhneigingu til hækkunar á dánartíðni vegna sCJD í fólki eldra 75 ára við samanburð í Englandi og Wales frá 1970 til 2000, sem sennilega má rekja til betri skimunar (32). sCJD greinist sárasjaldan í fólki yngra en 45 ára. En einstaka sinnum finnast tilfelli af sCJD sem leggja ungt fólk að velli. Þannig hafa fundist tvö tilfelli í Bretlandi í skimun sem nær aftur til 1970, annað var 16 ára og hitt tvítugt. Í tilfellum af sCJD sem koma fram hjá svo ungu fólki er aðalmismunagreiningin vCJD sem kemur einkum fram hjá ungu fólki (33).

Dæmigerðar breytingar þriggja fasa reglubundinn útsláttur sjást oft í heilariti við sCJD. Þrjú af okkar tilfellum voru með dæmigert heilarit, en fjórða tilfellið ekki. Í NEUROCJD rannsókninni reyndust aðeins 44,6% heilarita dæmigerð í sCJD, en það skiptir máli í hvaða sjúkdómsfasa heilaritið er tekið og oft þarf að endurtaka það nokkrum sinnum (1). Önnur rannsóknaraðferð sem hefur sannað gildi sitt og ekki var beitt í okkar tilfellum er leit að 14-3-3 próteini í mænuvökva og hefur næmi þessar aðferðar reynst 96% í tilfellum af sCJD, sem staðfest hafa verið með smásjárskoðun á heila (24). Þessi aðferð hefur því verið tekin upp sem skilmerki fyrir klíníska greiningu. Að lokum skal getið að enn ein rannsóknaraðferð kann að koma að notum við greiningu á sCJD en það er segulómun á heila, þó að næmi hennar sé minni en greining 14-3-3 próteins í mænuvökva og hún hafi enn ekki verið tekin upp sem skilmerki fyrir klínískri greiningu (24).

Við smásjárskoðun fundum við dæmigerðar svampkenndar breytingar í heilaberki og berki litla heila, og kjörnum í heila og í litla heila. Þessar breytingar voru misjafnlega útbreiddar, mest áberandi í fjórða tilfellinu. Einnig sást fjölgun og/eða stækkun stjarnfrumna og einhver eyðing taugafrumna, sem var raunar erfitt að meta nema helst í *granule* frumulagi litla heila, þar sem snið úr honum lágu fyrir eins og í þriðja og fjórða tilfellinu. Þessar breytingar, það er svampkenndar breytingar í gráma, astrocytosis og eyðing taugafrumna, eru taldar einkennandi fyrir sCJD. Að auki skiptir máli fyrir greininguna form útfellinga PrP^{Sc} sem er að jafnaði dreifð *synaptic* og/eða í blettum umhverfis safabólur. Mýlildisflákar (amyloid plaques) eru hins vegar fremur sjaldgæfir í sCJD en mjög áberandi í gCJD (4, 34).

Í framskyggnu rannsókninni voru fryst heilasýni rannsökuð frekar í Edinborg (NEUROCJD) með próteinþrykki (*Western Blot*), sem nýtist til að greina að mismunandi stofna smitefnis, og greining á breytileika í tákna 129 PrP gensins, sem getur skýrt breytileika í svipfari sjúkdómsins (5). Við próteinþrykk kom í ljós að smitefnið var af flokki 1, sem staðfestir enn betur greininguna á þriðja og fjórða tilfelli okkar sem sCJD, því að 70% sCJD hafa þennan stofn smitefnis (5).

Nýgengi sCJD í afturskyggnu rannsókninni 1960-1980 (0,5 sjúklingar á milljón íbúa á ári; 95% öryggisbil 0,1-2,0) var lítið eitt hærra en í framskyggnu rannsókninni, 1980-2000 (meðaltal 0,4 per milljón íbúa per ár; 95% öryggisbil 0,1-1,6). Fyrir allt 40 ára tímabilið var meðal árlegt nýgengi 0,44 tilfelli á milljón íbúa á ári; 95 % öryggisbil 0,2-1,7). Ekki reyndist marktækur munur á fyrra 20 ára tímabilinu og seinna 20 ár tímabilinu, p=0,8247. Reiknað var með Poisson dreifingu í þessum útreikningum. Þessi tíðni er mun lægri en sú tíðni sem hefur fundist í öllum umfangsmiklum rannsóknum sem hafa verið gerðar. Í NEUROCJD rannsókninni reyndist tíðnin vera að meðaltali 1,0 á milljón íbúa. Það var nokkur breytileiki milli landa en þó innan tiltölulega þröngra marka, það er frá 0,7 í Grikklandi og Ísrael til 1,5 í Belgíu þannig að tíðnin hérlendis sker sig nokkuð úr (1). Við fengum tvö tilfelli til krufningar á síðara tímabilinu, þar sem grunur lék á að um CJD væri að ræða, þar sem krufning leiddi í ljós að í öðru tilfellinu var um Alzheimer að ræða en í hinu

Parkinson sjúkdómur með byrjandi elliglöp (klínískt). Þessir sjúkdómar koma helst til greina sem mismunagreining, en CJD sker sig úr vegna hratt vaxandi vitglapa og skamms sjúkdómsgangs.

Þótt orsök sCJD sé óþekkt hefur verið sýnt fram á að M/M í tákna 129 er áhættuþáttur fyrir sCJD (1, 3, 5) og hefðum við mátt búast við sambærilegri tíðni og í öðrum Evrópulöndum, þareð rannsóknir á heilbrigðu þýði hérlendis leiddi í ljós að tíðni M/M í tákna er 46,6%, sem er með einni undantekningu ekki marktækt frábrugðinn því sem gerist í Vestur- og Suður-Evrópu (35). Við höfum ekki viðhlítandi skýringu á því hve lág tíðni sCJD er hérlendis, en hugsanlega gæti verið að verndandi breytileika sé að finna í öðrum táknum PrP gensins í Íslendingum. Í Asíu er tíðni M/M mun hærri, sem dæmi má nefna að í Japan er tíðni M/M í heilbrigðu þýði 93,2% en tíðni sCJD aðeins 0,82 í milljón íbúa og þar virðist samsætan *lysine* í tákna 219 vernda gegn sCJD (36).

sCJD og aðrir príonsjúkdómar eru banvænir og ekki er þekkt nein meðferð sem gagnast. Með nýlegum rannsóknum á sauðfjárriðu hafa fundist fjölmörg efni sem virðast lækna príonsýkingu *in vitro* en hafa ekki dugað *in vivo* og það gildir einnig um ónæmismeðferð. Undirstrikað er að þörf sé mun meiri grunnþekkingar, ekki hvað síst á PrP^{C} (37).

Eins og að ofan getur hafa Íslendingar búið við riðu í sauðfé í um það bil 130 ár. Það er ljóst að þeir hafa verið útsettir fyrir riðu í verulegum mæli bæði vegna neyslu sauðfjárafurða og við hirðingu sauðfjár.

A) Neysla sauðfjárafurða á nýliðinni öld hefur verið áætluð út frá framboði annars vegar frá 1900-1940 (38) og hins vegar frá 1956-1995 (39). Þar kemur fram að neysla sauðfjárafurða, bæði kjöts og innmatar, var allnokkru meiri á fyrra skeiðinu en því síðara, sem var þó einnig veruleg og fór ekki að minnka að marki fyrr en 1986. Enda þótt rannsókn okkar á CJD hefjist ekki fyrr en 1960 er mikilsvert að hafa upplýsingar um neyslu frá fyrri hluta síðustu aldar því að sýnt hefur verið fram á að í príonsjúkdómnum Kuru sem smitast munnleiðis getur meðgöngutími sjúkdóms verið allt að hálf öld (40). Smitefnið er í mestu magni í heila riðuveiks fjár. Það kann að vera að fólk hafi lagt sér riðukindur til munns á öndverðri 20. öld þegar svarf að. En einkennalaust fé ber einnig smit. Lömb smitast að jafnaði við burð og bera það í ýmsum vefjum og blóði áður en það hefur borist í nægilegu magni til að valda riðueinkennum, en það tekur að jafnaði 2-4 ár. Það getur fundist í einhverju magni í heila áður en einkenni koma fram (41) og í eitilvef í eða tengdum meltingarvegi þar sem það finnst tiltölulega snemma (42). Það er athyglisvert að CJD fannst ekki í fólki búsettu á Mið-Norðurlandi, en þar hefur riða verið landlæg í ríflega öld og þéttleiki riðubæja verið mestur og þar tíðkaðist að neyta heila (43).

B) Bændur og búalið hafa auk þess að vera útsettir fyrir riðu vegna neyslu sauðfjárafurða verið útsettir fyrir riðusmiti við að handfjatla riðusýkt fé og við slátrun. Einnig við jarðvinnslu og heyskap því smitefnið getur haldist virkt í umhverfinu mjög lengi (44). Músatilraunir sýna að smitefni riðu getur borist frá rispum í húð til heila og valdið riðu (45) og því má ætla að smitefnið geti borist um sár á húð hjá mönnum.

Niðurstaða okkar er að riðusmit í sauðfé berist ekki í fólk og byggjum við það á lágri tíðni sCJD hérlendis þó riða hafi verið landlæg hér í nær 130 ár. Faraldsfræðileg rannsókn á riðu og CJD í Frakklandi sýndi heldur ekki fylgni milli neyslu sauðfjárafurða og CJD (46). Niðurstöður tveggja ítarlegra samanburðarrannsókna sýndu ekki fram á marktæk tengsl CJD við neyslu innmatar, þar með talinn heila (47), og neysla lambakjöts eða skepnuhirðingu (48). Tilgátan, sem var hvatinn að rannsókn okkar á CJD, það er að hin háa tíðni CJD í lýbískum Gyðingum í Ísrael væri vegna neyslu þeirra á augum, heila og mænu, reyndist ekki á rökum reist því að árið 1991 var sýnt fram á að um ættlægan sjúkdóm (gCJD) væri að ræða sem rekja mátti til stökkbreytingar í tákna 200 í príongeni (49). Orsök sCJD er eftir sem áður ókunn, en helstu tilgátur eru að rekja megi hana til stökkbreytingar í líkamsfrumu eða sjálfkrafa umbreytingar PrP^{C} í PrP^{Sc} (12).

Þakkir

Við stöndum í þakkarskuld við marga, meðal annars Steinunni Árnadóttur lífeindafræðing fyrir aðstoð við vefjameinafræði, Birki Þór Birkisson sameindalíffræðing fyrir hjálp við vinnslu mynda, Thor Aspelund tölfræðing fyrir staðtölulega útreikninga, Hólmfríði Þorgeirsdóttur matvælafræðing og Guðmund Jónsson sagnfræðing fyrir upplýsingar um neysluvenjur, Matthew Bishop sameindalíffræðing í Edinborg fyrir athugun á tákna 129 og flokkun smitefnis. Verkefnið var styrkt af Evrópusambandsverkefnunum NEUROCJD (styrkur nr. QLK2 CT2001 02248) og PRIONET (styrkur nr. QLK2-CT-2000-00837). Rannsóknin var gerð með samþykki siðanefndar Landspítalans. Við tileinkum þessa grein minningu Gunnars heitins Guðmundssonar taugasjúkdómalæknis, en hann átti frumkvæðið að rannsókninni á CJD en lést áður en verkinu lauk.

Heimildir

1. Sánchez-Juan PJ. Etiologic and diagnostic facets of Creutzfeldt-Jakob disease. The effect of genes and environment. Chapter 2.1 The "NEUROCJD" collaboration: CJD surveillance systems and results in 10 countries. (dissertation). Rotterdam, 2007.
2. Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. Ann Neurol 1998; 43: 763- 7.
3. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. Neurol 2005; 64: 1586-91.
4. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: The National Instiutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994; 35: 513-529.
5. Parchi P, Giese A, Capellari S, et al.Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224-33.
6. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136-44.
7. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie 27-30 protein. Cell 1985; 40: 735-46.
8. Büeler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. Nature 1992; 356: 577-82.
9. Ma J, Wollmann R, Lindquist S. Neurotoxicity and neurodegeneration when PrP accumulates in the cytosol. Science 2002; 298: 1781-5.
10. Roucou X, Guo Qi, Zhang Y, Goodyer CG, LeBlanc AC. Cytosolic prion protein is not toxic and protects against Bax-mediated cell death in human primary neurons. J Biol Chem 2003; 278: 40877-81.
11. Bragason BT, Pálsdóttir A. Interaction of PrP with NRAGE, a protein involved in neuronal apoptosis. Mol Cell Neurosci 2005; 29: 232-44.
12. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13363-83.
13. Weissmann C. The state of the prion. Nature Rev Microbiol 2004; 2: 861-71.
14. Büeler HR, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 1993; 73: 1339-47.
15. Kirby L, Birkett CR., Rudyk H, Gilbert IH, Hope J. In vitro cell-free conversion of bacterial recombinant PrP to PrPres as a model for conversion. J.Gen.Virol. 2003; 84: 1013-1020.
16. Legname G, Baskakov IV, Nguyen H-OB, et al. Synthetic mammalian prions. Science 2004; 305: 673-6.
17. Castilla J, Saá P, Hetz C, Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions. Cell 2005; 121: 195-206.
18. Pálsson PA. Rida (Scrapie) in Iceland and its epidemiology. In: Prusiner SB and Hadlow WJ, eds Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. Vol 1 Academic Press, New York, 1979: 357-66.
19. Hlíðar S. Riða – Polyencephalitis. Í: Hlíðar S. Sauðfé og Sauðfjársjúkdómar. Akureyri, Þorsteinn M. Jónsson, 1937: 92-102.
20. Sigurðarson S. Scrapie eller rida i Island. Norsk Vet Tidskr 2000; 112: 408-13.
21. Kahana E, Alter M, Braham J, Sofer D. Creutzfeldt-Jakob disease: Focus among Libyan Jews in Israel. Science 1974; 183: 90-1.
22. Herzberg L, Herzberg BN, Gibbs Jr. CJ, Sullivan W, Amyx H, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: Hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel. Science 1974; 186: 848.
23. Alter M. Athugasemd við grein 22. Science 1974; 186: 848.
24. Collins S, Boyd A, Fletcher A, et al.Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. J Clin Neurosci 2000; 7: 203-8.
25. Kovács GG, Gelpi E, Ströbel T, et al. Involvement of the endosomal-lysosomal system correlates with regional pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neuropath Exp Neurol 2007; 66: 628-36.
26. O´Rourke KI, Baszler TV, Miller JM, Spraker TR, Sadler-Riggleman I, Knowles DP. Monoclonal antibody F89/160.1.5. defines a conserved epitope on the ruminant prion protein. J Clin Microbiol 1998; 36: 1750-5.
27. Georgsson G, Gísladóttir E, Árnadóttir S. Quantitative assessment of the astrocytic response in natural scrapie of sheep. J Comp Path 1993; 108: 229-40.
28. Brownwell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1965; 28: 350-61.
29. Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RSG. Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1273-5.
30. Laplanche J-L, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, et al. Molecular genetics of prion diseases in France. Neurol 1994; 44: 2347-51.
31. Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Windl O, Kretzschmar HA. Polymorphism at codon 129 of the prion proetein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neuropathol 1996; 15: 353-7.
32. Henry C, Lowman A, Will RG. Creutzfeldt- Jakob disease in elderly people. Age Ageing 2002; 31: 7-10.
33. Murray K, Ritchie DL, Bruce M, et al.Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in two adolescents. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 14-8.
34. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). Brain Pathol 1995; 5: 459-66.
35. Georgsson G, Tryggvason T, Jónasdóttir AD, Guðmundsson S, Þorgeirsdóttir S. Polymorphism of PRNP codons in the normal Icelandic population. Acta Neurol Scand 2006; 113: 419-25.
36. Shibuya S, Higuchi J, Shin R-W, Tateishi J, Kitamoto T. Codon 219 lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1998; 43: 826-8.
37. Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. J Clin Invest 2004; 114: 153-160.
38. Jónsson G. Changes in food consumption in Iceland, 1770-1940. Scand EconomHist Rev 1998; 46: 24-41.
39. Þorgeirsdóttir H. Per Capita Supply of Food in Iceland 1956-1995. Master thesis (1999) Human Nutrition Department of Food Science, Faculty of Science, University of Iceland.
40. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century-an acquired human prion disease with very long incubation periods. Lancet 2006; 367: 2068-74.
41. Þorgeirsdóttir S, Georgsson G, Reynisson E, Sigurðarson S, Pálsdóttir A.Search for healthy carriers of scrapie: an assessment of subclinical infection of sheep in an Icelandic scrapie flock by three diagnostic methods and correlation with PrP genotypes. Arch Virol 2002; 147: 709-22.
42. Georgsson G, Adolfsdóttir JA, Pálsdóttir A, Jörundsson E, Sigurðarson S, Þorgeirsdóttir S. High incidence of subclinical infection of lymphoid tissues in Scrapie affected sheep flocks. Arch Virol 2008; 153: 637-44.
43. Gísladóttir H. Íslensk matarhefð. Mál og menning, Reykjavík 1999.
44. Georgsson G, Sigurðarson S, Brown P. Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. J Gen Virol 2006; 87: 3737-40.
45. Mohan J, Brown KL, Farquhar CF, Bruce ME, Mabbott NA. Scrapie transmission following exposure through the skin is dependent on follicular dendritic cells in lymphoid tissues. J Dermatol Sci 2004; 35: 101-11.
46. Chatelain J, Cathala F, Brown P, Raharison S, Court L, Gajdusek DC. Epidemiologic comparisons between Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie in France during the 12-year period 1968-1979. J Neurol Sci 1981; 51: 329-37.
47. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. Neurol 1996; 46: 1287-91.
48. Van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in Europe during 1993-95. Lancet; 352: 1081-5.
49. Korczyn AD, Chapman J, Goldfarb LG, Brown P, Gajdusek DC. A mutation in the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients of Libyan, Greek, and Tunisian origin. Ann NY Acad Sci 1991; 640: 171-6. 1) Kvennasviði, 2) myndgreiningarsviði Landspítala.

Grein móttekin 25.1.2008, samþykkt til birtingar 19.6.2008

Inngróin fylgja hjá sautján ára frumbyrju, meðhöndluð með metótrexat – sjúkratilfelli

Berglind Þóra Árnadóttir[1]
deildarlæknir

Hildur Harðardóttir[1]
fæðingar-kvensjúkdómalæknir

Bergný Marvinsdóttir[2]
röntgenlæknir

Ágrip

Sautján ára frumbyrja fæddi eðlilega hraustan dreng en eftir fæðingu kom í ljós inngróin fylgja. Stúlkan hafði ekki farið í aðgerðir á legi. Ákveðið var að meðhöndla stúlkuna með metótrexati (MTX) og reyna þannig að koma í veg fyrir legnám, sem annars er viðeigandi meðferð. Stúlkan þoldi meðferðina vel og á næstu níu vikum eftir fæðingu gengu fylgjuleifar niður í áföngum. Í kjölfarið sýndu myndgreiningarrannsóknir tómt leg. Þegar greiningin inngróin fylgja liggur fyrir er ráðlagt að gera legnám til að koma í veg fyrir lífshættulega blæðingu eða sýkingu. Lýst hefur verið sjúkratilfellum þar sem öðrum meðferðum er beitt til að forðast legnám og er MTX einn meðferðarkosturinn.

Lykilorð: inngróin fylgja, metótrexat.

Inngangur

Viðgróin fylgja (placenta accreta) kallast það þegar fylgjufesting við leg er óeðlileg og skil vantar milli fylgju og legslímhúðar. Æðabelgskögur (chorionic villi) læsir sig í legvöðvann í stað þess að afmarkast af fellibelgsfrumum (decidua). Þegar æðabelgskögrið vex inn í legvöðvann telst hún inngróin (placenta increta) og ef það fer í gegnum legvegginn kallast það gegnumgróin fylgja (placenta percreta). Þessi óeðlilega fylgjufesting leiðir til þess að fylgjan losnar ekki eftir fæðingu barns og getur valdið lífshættulegri blæðingu. Óeðlileg fylgjufesting er ein helsta ástæða legnáms í kjölfar fæðingar. Viðgróin fylgja hefur orðið algengari samhliða fjölgun keisaraskurða (1). Um 1930 var tíðni viðgróinnar fylgju færri en eitt tilfelli fyrir hverjar 30.000 fæðingar og keisaraskurðir fátíðir en um 2000 var áætluð tíðni eitt tilfelli fyrir hverjar 2500 fæðingar (2). Í dag, þar sem tíðni keisaraskurða er komin í um 25%, er tíðni viðgróinnar fylgju 1:533 (1). Meinafræðirannsóknir sýna að um 79% eru viðgrónar fylgjur, 14% innvaxnar og 7% gegnumgrónar (3). Helsti áhættuþáttur fyrir óeðlilegri fylgjufestingu er fyrri aðgerð á legi en í kjölfarið verður óeðlileg fylgjufesting í örinu. Algengasta fyrri aðgerð er keisaraskurður og áhættan eykst með fjölda fyrri keisaraskurða.

[1]kvennasviði Landspítala
[2]myndgreiningu Landspítala.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Hildur Harðardóttir,
Kvennasviði Landspítala
Hringbraut
101 Reykjavík
sími 543-3324
hhard@landspitali.is

ENGLISH SUMMARY

Árnadóttir BÞ, Harðardóttir H, Marvinsdóttir B

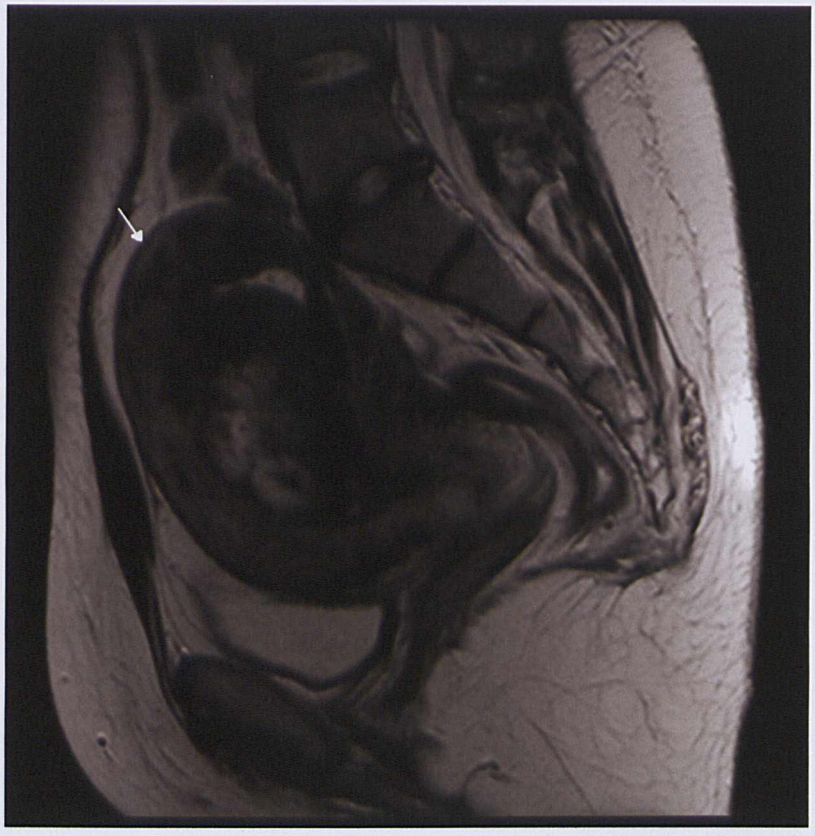
Case report - Seventeen year old primipara with placenta increta, treated with methotrexate

A seventeen year old girl in her first pregnancy had a normal vaginal delivery of a healthy male infant. Afterwards, the placenta was retained and subsequent MRI and ultrasound confirmed placenta increta. There was no history of prior uterine surgery. Conservative treatment with methotrexate was chosen in order to conserve the uterus. During the following nine weeks after birth remnants of the placenta were gradually expelled from the uterus. Subsequently MRI and ultrasound confirmed an empty uterus. When the diagnosis of placenta increta is confirmed the current recommendation is hysterectomy to prevent life threatening bleeding or infection. Conservative treatments have been described to avoid hysterectomy with methotrexate as being one of the options.

Key words: placenta increta, methotrexate.

Correspondence: Hildur Harðardóttir, *hhard@landspitali.is*

Einnig er sérstaklega aukin áhætta ef um fyrirsæta fylgju (placenta previa) er að ræða. Aðrar aðgerðir hafa einnig verið tengdar við viðgróna fylgju, svo sem útskaf frá legi og ef vöðvahnútar hafa verið fjarlægðir. Aldur móður >35 ára, fjölbyrja, samgróningar í legi (Asherman heilkenni) og vöðvahnútar í legi (myoma) eru einnig þekktir áhættuþættir (3). Hækkun á alfa-fetóprótíni í blóði móður hefur verið tengt við óeðlilega fylgjufestingu en slík rannsókn er sums staðar hluti af hefðbundinni mæðravernd, þó ekki hér á landi. Í meðgöngu er greining gerð með ómskoðun eða segulómun en fyrst og fremst þarf að hafa klínískan grun um ástandið, annars verður greining ekki ljós fyrr en eftir fæðingu barns þegar fylgjan situr föst. Með ómun og flæðisrannsókn (doppler) og einnig með segulómun er hægt að meta dýpt innvaxtar fylgju í leg en næmi og sértæki þessara rannsókna er um 85% (3). Með þessum rannsóknum er ekki alltaf



Mynd 1. *Inngróin fylgja (placenta increta). Segulómun í miðsagittalsniði sýnir fylgju í legi inngróna í legvegg í efsta hluta legsins (sjá ör). Legveggur er heill og ekki merki um gegnumgróna fylgju (placenta percreta).*

hægt að útiloka viðgróna fylgju með fullri vissu en ef grunur er um ástandið samhliða áhættuþáttum svo sem fyrri keisaraskurði og/eða fyrirsætri fylgju, er rétt að undirbúa konuna fyrir mögulegt legnám í kjölfar fæðingar með keisaraskurði. Í slíkum tilfellum er mikilvægt að hafa tvo vana skurðlækna, undirbúa aðgerð í samvinnu við svæfingarlækna, hafa blóð og blóðhluta tiltæka og ef til vill tiltækan búnað til blóðendurvinnslu (cell-saver) til að nýta blóð móður og gefa henni aftur, því búast má við miklu blóðtapi á skömmum tíma. Alvarlegir fylgikvillar í kjölfar mikillar blæðingar eru blóðstorkutruflanir, bráður lungnaskaði (ARDS), nýrnabilun og dauði (2).

Þegar sjúkdómsgreiningin viðgróin fylgja liggur fyrir og virk blæðing er til staðar er langoftast nauðsynlegt að fjarlægja leg til að stöðva blæðingu. Í völdum tilvikum, til dæmis ef um mjög unga móður er að ræða og að því tilskildu að blæðing sé ekki lífshættuleg, hefur verið lýst íhaldssamri meðferð við viðgróinni fylgju til að forða legnámi. Ein slík aðferð er notkun metótrexats (MTX). Við lýsum hér sjúkratilfelli þar sem MTX meðferð var gefin með góðum árangri í kjölfar greiningar á inngróinni fylgju hjá ungri frumbyrju.

Sjúkratilfelli

Um er að ræða sautján ára frumbyrju sem fæddi eðlilega eftir fulla meðgöngu. Móðirin er áður hraust ung stúlka og hafði ekki farið í aðgerðir á legi. Eftir fæðinguna gekk fylgjan ekki niður og var stúlkan því flutt á skurðstofu þar sem reynt var að losa fylgjuna í svæfingu.

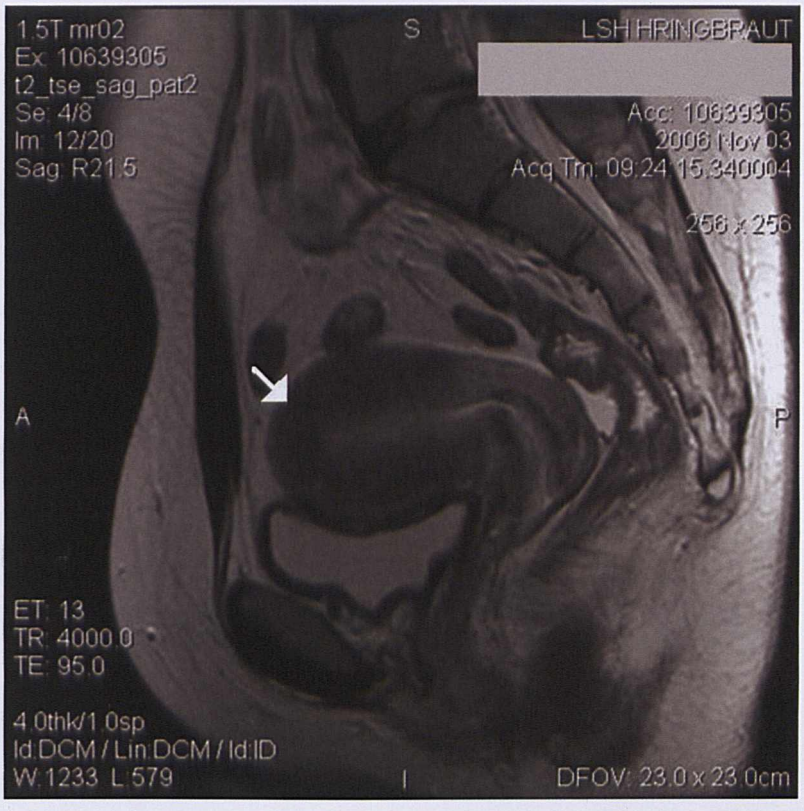
Fylgjan sat föst efst í hægra leghorninu og náðust aðeins litlir hlutar af henni niður. Ekki tókst að finna hefðbundin skil á milli fylgju og legveggs til að skræla fylgjuna frá. Eftir ítrekaðar tilraunir var ákveðið að hætta við aðgerð og ályktað að fylgjan væri inngróin í legvegginn (placenta increta). Heildarblæðing var þá áætluð um 1500 ml en í lok aðgerðar var góður samdráttur í legi og óveruleg blæðing frá legholi. Stúlkan var innlögð á sængurkvennadeild og gefin breiðvirk sýklalyf í æð í fyrirbyggjandi skyni. Daginn eftir mældist blóðrauði 79 g/L og í kjölfarið fékk hún 2 einingar af rauðkornaþykkni. Þungunarhormónið β-hCG var mælt í blóði þremur dögum eftir fæðingu og reyndist vera 2858 U/L. Stúlkan lá inni í 13 daga eftir fæðingu og var úthreinsun frá legi allan tímann eðlileg og blæðing óveruleg. Segulómskoðun af legi sýndi fylgjuleifar og innvöxt fylgju nánast í gegnum alla þykkt legvöðvans (sjá mynd 1) og staðfesti þannig inngróna fylgju. Síðar var einnig gerð ómskoðun sem staðfesti niðurstöðu segulómunar. Vegna ungs aldurs, stöðugs ástands og eindreginna óska stúlkunnar um möguleika á áframhaldandi frjósemi var leitað leiða til að forðast legnám. Nokkrum svipuðum sjúkratilfellum hefur verið lýst þar sem MTX er notað til að flýta fyrir niðurbroti fylgju en kjörskammtastærð er óviss. Hér var ákveðið að gefa sambærilega skammta og notaðir eru við meðferð á æðabelgskrabbameini (choriocarcinoma). Gefið var 1 mg/kg af MTX í vöðva annan hvern dag í fjögur skipti og fólínsýra 0,1 mg/kg annan hvern dag á milli. Áframhaldandi meðferð var gefin tveimur vikum síðar og þá 10 mg MTX um munn í fimm daga og sá skammtur endurtekinn á tveggja vikna fresti þar til β-hCG í blóði hafði í tvígang mælst <1 U/L. Alls voru gefnir sex lyfjakúrar og fór β-hCG í blóði sífellt lækkandi. Sjö vikum eftir fæðingu var þéttni β-hCG í blóði ómælanleg. Eftirfylgni samfara lyfjameðferð fólst í vikulegum ómskoðunum og mælingum á blóðþéttni β-hCG. Ómskoðanir sýndu sífellt minni fylgjuvef í hægra leghorninu samfara lækkun á blóðþéttni β-hCG. Blæðing frá legi var óveruleg utan einn dag fjórum vikum eftir fæðingu og var stúlkan þá innlögð í sólarhring. Blæðing hætti fljótt og var talið að fylgjuvefur hefði gengið niður heima enda mældist fylgjan minni við ómskoðun í kjölfarið. Níu vikum eftir fæðingu gekk í tvígang niður fylgjuvefur án verulegrar blæðingar. Endurtekin segulómskoðun 12 vikum eftir fæðingu sýndi að nánast allur fylgjuvefur var horfinn (mynd 2). Á þessum tíma var stúlkan út-

skrifuð úr göngudeildarmeðferð og ráðlögð samsett getnaðarvarnarpilla. Tíðablæðingar hafa verið eðlilegar og komið á réttum tíma.

Umræða

Viðgróin (acreta), inngróin (increta) og gegnumgróin (percreta) fylgja getur leitt til lífshættulegrar blæðingar og er því ráðlagt að gera legnám um leið og greining liggur fyrir. Lýst hefur verið þeim möguleika að skilja fylgju eftir í leginu ef blæðing dvínar. Þá getur sýkingarhætta verið aukin en margir fylgikvillar eru tengdir legnámi í kjölfar fæðingar auk þess sem erfitt getur reynst fyrir unga konu að missa legið og þar með framtíðarmöguleika til frekari barneigna. Ýmsum meðferðum hefur verið lýst til að koma í veg fyrir legnám þegar fylgjan er viðgróin. Oftast er um að ræða stök sjúkratilfelli þar sem meðal annars er lýst lokun á slagæðum til legs með æðaþræðingu (alls lýst um 35 tilfellum) eða brottnámi fylgjuvefs í legholsspeglun löngu eftir fæðingu (4). Einnig er lýst tilfellum þar sem inngróni fylgjuhlutinn er fjarlægður ásamt hluta legsins (5-6). Síðan eru tilfelli þar sem ekki er beitt sértækri meðferð en aðeins beðið átekta (7). Frönsk afturskyggn rannsókn frá 2004 bar saman tvær aðferðir við meðhöndlun á viðgróinni fylgju þar sem á fyrra tímabilinu var fylgjan fjarlægð en á seinna tímabilinu var fylgjan skilin eftir og beðið eftir að hún gengi niður sjálfkrafa. Alls voru 33 tilfelli og voru marktækt færri legnámstilfelli í seinni hópnum en fleiri tilfelli af sýkingum í legi (8). Þá hefur verið lýst tilfellum þar sem MTX er gefið sem meðferð við viðgrónni fylgju. Arulkumaran og félagar voru fyrstir til að lýsa vel heppnaðri notkun MTX við viðgrónni fylgju 1986 (9). MTX hindrar ensím sem hvatar myndun tetrahýdrófólats úr fólati sem er nauðsynlegt fyrir DNA myndun. Því eru vefir í hraðri frumuskiptingu næmastir fyrir áhrifum MTX. MTX hefur áhrif á fylgjuvef með því að draga úr æðaríki og leiðir þannig til niðurbrots. Næmi fylgjuvefs fyrir MTX hefur verið vel staðfest samanber notkun þess við utanlegsþungun og æðabelgskrabbameini. MTX meðferð við viðgrónni fylgju hefur verið gagnrýnd þar sem fylgjuvefur eftir fæðingu er í niðurbroti en ekki í frumufjölgun (10). Engu að síður er notkun þess talin réttlætanleg við þessar kringumstæður eins og sjá má af áðurnefndum sjúkratilfellum. Lyfið getur einnig haft aukaverkanir á lifur og merg og má ekki nota samhliða brjóstagjöf. Mismunandi skammtastærðir og form hafa verið notuð með svipuðum árangri (11-14).

Þar sem svo fáum tilfellum hefur enn verið lýst og ekki eru til stórar rannsóknir á bestu meðferð er ekki hægt að ráðleggja ákveðna meðferð umfram aðra. Einnig er óljóst hvort lyfjameðferð með MTX sé gagnlegri en að bíða átekta eftir að fylgjan skili sér af sjálfsdáðum.



Mynd 2. *Segulómun í miðsagittalsniði sýnir eðlilegt leg (sjá ör) 12 vikum eftir fæðingu. Engin merki eru nú um fylgjuvef eða fylgjuleifar í legi.*

Hér er lýst óvanalegu tilfelli af inngróinni fylgju hjá ungri konu án áhættuþátta þar sem greining kom ekki ljós fyrr en eftir fæðingu. Mörg tilfelli af viðgróinni/inngróinni fylgju greinast með þessum hætti, það er óvænt eftir fæðingu barns. Ef áhættuþættir eru hins vegar þekktir á meðgöngu og sterkur grunur er um viðgróna/inngróna fylgju fyrir fæðingu er mikilvægt að gera viðeigandi ráðstafanir fyrir fæðingu. Ákveða þarf fyrirfram hvort reyna eigi að halda leginu eða hvort gera eigi legnám strax í kjölfar keisaraskurðar. Ef viðgróin/inngróin fylgja er staðfest fyrir fæðingu er íhaldssöm meðferð talin óráðleg og í raun tilraunameðferð. Ef það á engu að síður að freista þess að taka ekki legið er eftir fremsta megni forðast að skera í gegnum fylgjuna þegar barnið er sótt og legskurður gerður hátt á legi, ef þarf í stað hefðbundins skurðar þvert í neðri hluta legs. Eftir fæðingu barns er ekki gerð tilraun til að fjarlægja fylgjuna, enda myndi það aðeins valda blæðingu. Eftir um tvo mánuði er síðan reynt að fjarlægja fylgjuna og ef til vill gerð slagæðalokun til að minnka líkur á blæðingu. Almennt er mælt með fæðingu snemma, eða við 35-36 vikur, en líkur á blæðingu aukast eftir því sem líður á meðgönguna. Þegar ákveðið er fyrirfram að fjarlægja

leg strax eftir fæðingu (peripartum hysterectomy) er legskurður gerður með þeim hætti að fylgjan raskist sem minnst og legskurður lagður hátt á leg ef þarf. Til að lágmarka blæðingu er leginu svo lokað með fylgjuna til staðar og legnám gert í kjölfarið með hefðbundnum hætti.

Lokaorð

Hér er lýst inngróinni fylgju hjá ungri stúlku sem hafði enga áhættuþætti til staðar fyrir slíku ástandi. Inngróin fylgja getur valdið lífshættulegri blæðingu og því er mikilvægt að bregðast skjótt við þegar sjúkdómsgreining liggur fyrir. Í ljósi fjölgunar keisaraskurða á Íslandi sem annars staðar má búast við vaxandi tíðni viðgróinnar/inngróinnar fylgju. Ef greining er gerð fyrir fæðingu má lágmarka áhættu fyrir sjúkling með réttum undirbúningi en sjaldnast er hægt að forðast legnám.

Heimildir

1. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard J. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1458-61.
2. ACOG committee opinion. Placenta accreta. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 77-8.
3. Resnik R. Diagnosis and management of placenta accreta. www.UpToDate.com, nóv. 2006
4. Hatfield JL, Brumsted JR, Cooper BC. Conservative treatment of placenta accreta. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13: 510-3.
5. Riggs JC, Jahshan A, Schiavello HJ. Alternative conservative management of placenta accreta. A case report. J Reprod Med 2000; 45: 595-8.
6. Schnorr JA, Singer JS, Udoff EJ, Taylor PT. Late uterine wedge resection of placenta increta. Obstet Gynecol 1999; 94: 823-5.
7. Kulkarni A, Draycott T. The use of serial betaHCG to plan surgical evacuation of retained placenta in a case of placenta accreta. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 17: 295-7.
8. Kayem G, Goffinet F. Conservative Versus Extirpative Management in cases of placenta accreta. ACOG 2004; 104: 531-6.
9. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, Ratnam SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 285-6.
10. Kumolainen M. Two cases of placenta accreta managed conservatively. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62: 135-7.
11. Crespo R, Lapresta M, Madani B. Conservative treatment of placenta increta with methotrexate. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91: 162-3.
12. Adair SR, Elamin D, Tharmaratnam S. Placenta increta; conservative management - a successful outcome. Case report and literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 15: 275-8.
13. Gupta D, Sinha R. Management of placenta accreta with oral methotrexat. Int J Gynaecol Obstet 1998; 60: 171-3.
14. Morken N, Kahn J. Placenta accreta and methotrexat treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85: 248-50.

Grein móttekin 7.12.2007, samþykkt til birtingar 19.6.2008

Styttur sérlyfjaskrártexti AVAMYS 27,5 míkrógrömm / úðaskammt, nefúði, dreifa

Ábendingar: Fullorðnir, unglingar (12 ára og eldri) og börn (6 – 11 ára): Avamys er ætlað til meðferðar við einkennum ofnæmiskvefs. **Skammtar og lyfjagjöf:** Flútíkasónfúróat-nefúði er eingöngu til notkunar í nef. **Fullorðnir og unglingar (12 ára og eldri):** Ráðlagður upphafsskammtur er tveir úðaskammtar (27,5 míkrógrömm af flútíkasónfúróati í hverjum úðaskammti) í hvora nös einu sinni á dag (heildardagskammtur, 110 míkrógrömm). Þegar fullnægjandi stjórn á einkennum hefur náðst gæti minni skammtur, einn úðaskammtur í hvora nös, nægt til viðhaldsmeðferðar. **Börn (6 til 11 ára):** Ráðlagður upphafsskammtur er einn úðaskammtur í hvora nös einu sinni á dag (heildardagskammtur, 55 míkrógrömm). Sjúklingar sem sýna ekki fullnægjandi svörun við einum úðaskammti í hvora nös einu sinni á dag geta notað tvo úðaskammta í hvora nös einu sinni á dag. Þegar fullnægjandi stjórn á einkennum hefur náðst er mælt með því að minnka skammtinn niður í einn úðaskammt í hvora nös, einu sinni á dag. **Börn yngri en 6 ára:** Takmörkuð reynsla er af notkun lyfins hjá börnum yngri en 6 ára. **Aldraðir sjúklingar, sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:** Engin þörf er á aðlögun skammta hjá þessum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna í Avamys. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Flútíkasónfúróat umbrotnar verulega í fyrstu umferð um lifur, því er líklegt að almenn útsetning fyrir flútíkasónfúróati, gefnu um nef, sé aukin hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm. Samhliða gjöf ritónavírs er ekki ráðlögð. Áhrif á líkamann í heild geta komið fram vegna notkunar barkstera í nef, sérstaklega vegna stórra skammta sem ávísað er til langs tíma. Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum sem fá barkstera í nef í skráðum skömmtum. Mælt er með því að reglulega sé fylgst með hæð barna sem fá langvarandi meðferð með barksterum í nef. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Brotthvarf flútíkasónfúróats gerist hratt með verulegum umbrotum í fyrstu umferð um lifur, fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4. **Meðganga og brjóstagjöf:** Engar fullnægjandi niðurstöður liggja fyrir varðandi notkun flútíkasónfúróats hjá þunguðum konum. Flútíkasónfúróat skal aðeins nota á meðgöngu ef ávinningur fyrir móðurina er meiri en möguleg áhætta fyrir fóstrið eða barnið. Ekki er vitað hvort flútíkasónfúróat skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Hjá konum með barn á brjósti ætti gjöf flútíkasónfúróats einungis að koma til greina ef væntanlegt gagn fyrir móðurina er meira en hugsanleg áhætta fyrir barnið. **Aukaverkanir: Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** Mjög algengar: Blóðnasir. Algengar: Sáramyndun í nefi.

Nánari upplýsingar www.serlyfjaskra.is

Pakkningastærðir og verð 01.01.08: Avamys 27,5 µg, 120 úðaskammtar verð kr. 1998.

Fulltrúi markaðsleyfishafa:

GlaxoSmithKline ehf. Þverholti 14, 105 Reykjavík.

Heimildir:

1. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. Allergy 2007; 62: 1078-1084.
2. Martin BG, Ratner PH, Hampel FC et al. Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. Allergy Asthma Proc 2007; 28(2): 216-225.
3. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J et al. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(6): 1430-1437.
4. Ratner P, Andrews C, van Bavel J et al. Once-daily fluticasone furoate* nasal spray (FF) effectively treats ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis (SAR) caused by mountain cedar pollen.*USAN approved name. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(Supp 1): S231.
5. Avamys SPC.
6. Berger WE, Godfrey JW, Slater AL. Intranasal corticosteroids: the development of a drug delivery device for fluticasone furoate as a potential step toward improved compliance. Exper Opin. Drug Deliv. 2007; 4(6): 689-701.
7. Berger W, Godfrey JW, Grant AC et al. Fluticasone furoate (FF) nasal spray - development of a next-generation delivery system for allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(1 Suppl): S231.
8. Godfrey JW, Grant AC, Slater AL. Fluticasone furoate (FF) nasal spray – ergonomic considerations for a next generation delivery system. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1 Suppl): S230.

Date of preparation: October 2007 AL/07/102

Hvað um börnin okkar í umferðinni?



Sigurveig Pétursdóttir

sigurpet@landspitali.is

Sigurveig er bæklunarskurðlæknir og gjaldkeri LÍ.

Öryggi og velferð barna í samfélagi okkar eru mikilvæg. Leiðir það huga minn að tvenns konar aðstæðum barna í umferðinni. Þegar 17 ára gömul börn hafa ökuréttindi og öryggi barna í bíl sem er á ábyrgð ökumanns.

Það má teljast nokkuð undarlegt í velferðarþjóðfélaginu á Íslandi að okkur hafi yfirsést það að hér aka börn um á bílum og bera ábyrgð á lífi og limum fjölda manns. Þau eru hvorki lögráða né fjárráða. Ef grunur er um að barnið sem ökumaður hafi brotið lög gilda aðrar reglur um yfirheyrslur en á ökumönnum sem fullorðnir eru. Þau geta ekki borið fjárhagslega ábyrgð á skemmdum eigna við árekstur eða önnur umferðaróhöpp þar sem þau eru ekki fjárráða og eru ennþá á ábyrgð foreldra sinna.

Í barnasáttmála Sameinuðu þjóðanna stendur:

„Í samningi þessum merkir barn hvern þann einstakling sem ekki hefur náð átján ára aldri, nema hann nái fyrr lögræðisaldri samkvæmt lögum þeim sem hann lýtur."

Það fer ekki hjá því að maður velti vöngum yfir þessari þverstæðu. Samkvæmt sáttmálanum er mikilvægt að vernda öryggi barna og rétt þeirra. Með því að veita þeim réttinn til að taka bílpróf og aka um á hvaða fólksbifreið sem er, erum við að útsetja þau fyrir mikilli hættu og einnig láta þau axla ábyrgð á lífi og limum annarra. Er rökrétt að meðhöndla börnin okkar á þennan hátt? Við læknar sem hittum þessi börn eftir að alvarleg slys hafa orðið vitum vel að þau eru ekki í stakk búin til að taka þessa ábyrgð. Þau eru ennþá börn og leggjast því inn á barnadeild ef þau þurfa að leggjast inn á sjúkrahús. Margir segja að enginn geti axlað slíka ábyrgð og má vera að það sé sannleikurinn. Engar takmarkanir eru á hve stórum og öflugum fólksbíl barnið má aka. Ljóst er þó að merkilegt má þykja að siðmenntuð þjóð með háleitar hugsjónir útsetji börnin sín fyrir þetta, en leyfi þeim ekki að njóta áhyggjulausrar æsku sinnar.

Öryggi barna í bíl hefur verið mér hugstætt síðan ég flutti frá Svíþjóð fyrir tæpum sex árum til Íslands. Íslendingar láta ungbörn snúa baki í aksturssteftnuna uns þau eru á bilinu 10-13 kg, eftir það ferðast flest þeirra með andlit í aksturssteftnu. Hér er talsverður munur á því sem almennt tíðkast í Svíþjóð. Þar er eindregið mælt með því að börn snúi baki í aksturssteftnu til minnst fjögurra ára aldurs. Þetta er gert þar sem helmingi minni líkur eru á dauðsfalli í umferðarslysi ef þau ferðast á þann hátt. Þetta virðist ekki almennt þekkt hérlendis.

Einnig virðist kunnáttu margra foreldra um hversu lengi börnin eiga að sitja á sessu í bíl vera áfátt. Flestum virðist ljóst að nauðsyn er að nota hana á leikskólaaldri eftir að barn er vaxið upp úr bílstól, en færri virðast vita að nauðsyn er að nota hana þangað til barnið er að minnsta kosti 36 kg. Fyrr er mjaðmagrind barna ekki nægilega stór til að öryggisbelti sitji rétt.

Auðvelt ætti að vera að bæta úr þessu og auka öryggi barnanna. Til dæmis væri hægt þar sem börn eru viktuð reglubundið, svo sem á heilsugæslu, í leikskólum og skólum, að veita upplýsingar um hvaða gerð öryggisbúnaðar hentaði þeim miðað við þyngd, í hvert skipti sem þau væru viktuð. Þyrftu þá foreldrar ekki að leita upplýsinga um hvað hæfði börnum þeirra á hverjum tíma heldur kæmu upplýsingarnar til þeirra.

Ég skora hér með á þá aðila sem standa að þessum málum, heilsugæslu, leikskóla, skóla og Umferðarstofu, að koma þessu í framkvæmd sem allra fyrst.

Stjórn LÍ

Birna Jónsdóttir,
formaður
Sigurður E. Sigurðsson,
varaformaður
Sigurveig Pétursdóttir,
gjaldkeri
Sigríður Ó. Haraldsdóttir,
ritari
Elínborg Bárðardóttir
Kristján G. Guðmundsson
Ragnar Freyr Ingvarsson
Sigurður Böðvarsson
Þórarinn Guðnason

Í pistlunum *Úr penna stjórnarmanna LÍ* birta þeir sínar eigin skoðanir en ekki félagsins.

Mynd mánaðarins – myndatextinn

Kallað var eftir leiðréttingum á myndatexta við mynd mánaðarins sem birtist í júníblaðinu síðastliðinn, á bls. 491. Þrjár leiðréttingar bárust: staðfest hefur verið að lengst til hægri á myndinni er Kjartan J. Jóhannsson, alþingismaður og læknir á Ísafirði, síðar héraðslæknir í Kópavogi.

Hallgrímur Magnússon læknir á Landakoti sendi inn eftirfarandi: „Varðandi myndina af læknanemunum í verklegri efnafræði sem birtist í Læknablaðinu þá get ég með öruggum hætti staðsett báðar konurnar. Sú sem er í öftustu röð og Trausti Ólafsson skyggir á að hálfu leyti er Gerður Bjarnhéðinsdóttir en í fremstu röð til hægri er María Hallgrímsdóttir. Ég veit þetta vegna þess að María var móðursystir mín."

Björn Blöndal á heilsugæslustöðinni í Árbæ sendi blaðinu þessa athugasemd: „Vegna fyrirspurnar í Læknablaðinu í sambandi við fyrstu mynd mánaðarins varðandi nöfn lækna. Annar frá vinstri á myndinni er Þorvaldur Blöndal afabróðir minn. Hann lést í Danmörku úr berklum árið 1934."

Hægt að leysa vandann með 10,2 milljörðum dollara

Talið er að kynbundnar fóstureyðingar séu framkvæmdar á einnar mínútu fresti árið um kring. Um eitt hundrað milljónir stúlkna hafa aldrei fæðst í heiminn vegna þessa á undanförnum árum og hlutfall fjölda pilta og stúlkna í þeim löndum þar sem kynbundnar fóstureyðingar eru stundaðar hefur raskast verulega. „Þetta segir líka meira en margt annað um viðhorf þessara samfélaga til kvenna almennt," sagði Dorothy Shaw, forseti Figo, Alþjóðasamtaka fæðingar- og kvensjúkdómalækna, í samtali við blaðamann Læknablaðsins á dögunum. Dorothy Shaw var stödd hér landi í tilefni af norrænu þingi fæðingar- og kvensjúkdómalækna NFOG sem haldið var í Reykjavík dagana 14.-17. júní.

Hávar Sigurjónsson

Figo, sem er skammstöfun fyrir International Federation of Gynecology and Obstetrics, var stofnað árið 1954 og nú eru aðildarfélög 105 í jafnmörgum löndum. Dorothy Shaw er fyrsta konan sem gegnir embætti forseta samtakanna en eðli máls samkvæmt eru málefni kvenna, fæðingarhjálp og kynheilsa, meðal mikilvægustu baráttumála samtakanna. „Sagan sýnir okkur að karlmenn hafa verið í meirihluta í læknastétt til skamms tíma en það er að breytast og konur eru að ná jöfnu víðast hvar og sums staðar eru þær orðnar fleiri. Það hefur þó ekki skilað sér í jöfnum hlut kvenna í stjórnunarstöðum til þessa en á vonandi eftir að breytast," segir Dorothy.

„Markmið samtakanna er tvíþætt. Annars vegar að stuðla að aukinni menntun lækna í þessum greinum og hins vegar að stuðla að bættri heilsu kvenna um heim allan. Unnið er að fyrra markmiðinu með því að Figo stendur að ráðstefnum á þriggja ára fresti og með því að gefa reglulega út klínískar leiðbeiningar samkvæmt því nýjasta og besta sem til er í greininni. Samtökin halda einnig úti öflugri heimasíðu (www.figo.org) og gefa út fréttabréf mánaðarlega."

Á vegum samtakanna eru starfræktar nefndir um ákveðna þætti kvensjúkdóma- og fæðingarlækninga. „Ein nefndin fjallar um fistúlur, önnur um kvensjúkdóma og sérstaklega krabbamein í æxlunarfærum kvenna en starf þeirrar nefndar hvílir á gömlum merg og Figo er líklega þekktast fyrir starf hennar. Nefnd um siðfræði er einnig vel þekkt og nefnd um rétt kvenna til ákvörðunar um þungun og fæðingar. Þá eru starfshópar sem ég hef áhuga á að efla meðan ég gegni forsetaembættinu, en þeir eru annars vegar um fæðingarheilsu kvenna og ungbarna og óöruggar fóstureyðingar. Annar starfshópur einbeitir sér að vörnum gegn leghálskrabbameini og sá þriðji að hindrun útbreiðslu HIV-smits."

Ein af sex konum deyr vegna barnsburðar

Dorothy segir að mikilvægur hluti af starfi Figo á næstu misserum sé að styðja við starf landsfélaga fæðingar- og kvensjúkdómalækna í þróunarlöndunum þar sem skipulag félaganna og fjárráð til umsýslu eru lítil eða engin. Hún segir að ráðinn hafi verið sérstakur starfsmaður á aðalskrifstofu samtakanna sem sinni þessu málefni, menntaður kvensjúkdómalæknir sem hafi þekkingu á aðstæðum í þeim löndum sem um ræðir.

„Starf Figo er mjög fjölbreytt og eitt af því sem við höfum lagt áherslu á er að vekja athygli á hversu hátt hlutfall kvenna í þróunarlöndunum



Dorothy Shaw forseti, Figo, alþjóðasamtaka fæðingar- og kvensjúkdómalækna.

deyr á meðgöngu eða í kjölfarið. Það er ástæða til að nefna að árið 1987 var hleypt af stokkunum átaki undir kjörorðinu Öryggi mæðra en það er skemmst frá því að segja að hlutfall kvenna í heiminum sem deyja vegna barnsburðar hefur ekki lækkað á þessum tuttugu árum. Í sumum löndum Afríku og Asíu er hlutfallið allt að 17% sem er skelfilega hátt. Það má í rauninni segja að fyrir konur í þessum löndum sé það beinlínis lífshættulegt að verða þungaðar. Þegar maður ræðir við konur sem búa við þessar aðstæður þá gera þær sér vel grein fyrir því hver áhættan er að verða þunguð en þær vita hins vegar ekki að þetta þarf alls ekki að vera svona. Þarna þarf að mennta konurnar og fræða þær og það er auðvitað hluti af vandanum að konur eru almennt verr settar en karlar þegar menntun er annars vegar."

Dorothy nefnir sláandi tölur í þessu samhengi. „70% kvenna í heiminum búa undir fátæktarmörkum, 65% kvenna í heiminum eru ólæsar, meirihluti þeirra sem eru smitaðir af HIV eru konur og sumum Afríkulöndum sunnan Sahara eru þrír af hverjum fjórum HIV-smituðum stúlkur á aldrinum 15-24 ára."

Að sögn Dorothy er tilfinnanlegastur skortur á þjálfuðu fólki í fæðingarhjálp og til að ná árangri sé mikilvægast að þjálfa og mennta ljósmæður og lækna í þróunarlöndunum til að hægt sé að sinna þeim konum sem þurfa á fæðingarhjálp að halda.

„Það er vissulega mjög flókið að breyta samfélagsmynstrinu konum í hag í löndum þriðja heimsins þar sem þær hafa ekki umráð yfir fjármunum fjölskyldunnar og geta því ekki tekið ákvörðun um hvort leita skuli læknis þegar eitthvað bjátar á á meðgöngu eða í fæðingu. Víða er læknishjálp ekki í boði nema fyrir háar greiðslur og fátækt kemur í veg fyrir að konur geti notið hennar. Samgöngur eru einnig víða mjög erfiðar og laun lækna og hjúkrunarfólks sem starfa hjá hinu opinbera oft svo lág að fólk hrökklast úr slíkum störfum. Það er því ekki einfalt að hafa áhrif á breytingar og snúa dæminu við en þó höfum við bent á að til að ná viðunandi árangri um heim allan í þessum efnum þá þarf í rauninni ekki nema 10,2 milljarða dollara á ári. Þetta virðist kannski há upphæð en ef haft er í huga að hún jafnast á við vikuleg hernaðarútgjöld Bandaríkjanna þá getur þetta varla talist óviðráðanlegt."

Bráðaaðgerð á slóðum Hringadrottins

Það er kannski ekki í frásögur færandi þó læknar taki sig til og gangi saman sér til heilsubótar en gönguferð er stundum annað og meira en bara gönguferð einsog sannaðist í vetur. Þá hélt stór hópur lækna, ásamt mökum og vinafólki, alla leið til Nýja-Sjálands og gekk þar saman þekkta leið sem nefnist Milford Track og eru hlutar leiðarinnar orðnir þekktir um heimsbyggðina eftir að myndirnar byggðar á *Hringadrottinssögu* voru kvikmyndaðar þar.

Hávar Sigurjónsson

Að baki ferðinni stóð gönguhópurinn Sárir og súrir fætur sem stofnaður var árið 2002 af hjónunum Ölmu Eir Svavarsdóttur heimilislækni og Guðjóni Birgissyni skurðlækni og Hilmari Kjartanssyni bráðalækni og Svövu Kristinsdóttur. Þessi hópur hefur farið ört stækkandi og gengið víða um land á undanförnum árum en þetta var í fyrsta sinn sem haldið var útfyrir landsteinana til gönguferðar. Aðalhvatamenn ferðarinnar til Nýja-Sjálands voru Hilmar og Svava sem bæði stunda nám þar, Hilmar er að klára nám í bráðalækningum og Svava stundar nám í heilsuverkfræði.

Að sögn þeirra sem þátt tóku í ferðinni gekk hún framúrskarandi vel og var mikil upplifun enda gengið um stórbrotið landslag, skóga og fjöll, gil og dali, yfir vatnsmiklar ár á hengibrúm, eftir einstigum yfir hengiflugi, en svæðið er hluti af þjóðgarði og náttúrufar og dýralíf mjög fjölbreytt og litskrúðugt.

Þegar þau Svava ákváðu að flytja til Nýja-Sjálands hafi þeim verið uppálagt að skipuleggja gönguferð fyrir gönguhópinn og sagði Hilmar að þau hefði eiginlega ekki grunað að ferðin yrði nokkurn tíma að veruleika.

„Fólkið í þessum gönguhóp er ekki að mikla hlutina fyrir sér og ákvað að stytta harðan vetur á norðurhveli til að fara í gönguferð eins langt í burtu og hægt er. Ferðin byrjaði ekki gæfulega þar sem við lentum í hinu mesta óveðri frá Christchurch yfir á hinn hluta eyjarinnar, yfir fjallgarðinn þar sem grjótskriður, aurskriður og snjókoma um mitt sumar gerðu sitt til að reyna að stöðva okkur, en yfir á vesturströndina komumst við þrátt fyrir að bílar á eftir okkur hafi ekki verið eins heppnir þar sem veginum var lokað fyrir umferð stuttu síðar. Í byrjun ferðarinnar fór hópurinn í kajakferð en svo var haldið áfram og útsýnið til Franz Josef og Fox jöklanna þar sem þeir ryðjast niður úr fjöllunum ofan í regnskóginn var alveg magnað. Það er sannarlega óraunverulegt að sjá skriðjökla enda niður í regnskóg og ekki alveg það sem við erum vön frá Íslandi. Næstu nótt gistum við í Haast og þaðan var ekið til Queenstown næsta dag. Í Queenstown bættust svo fleiri í hópinn. Á fimmtudeginum var svo tekin rúta árla morguns frá Queenstown til Te Anau Downs og svo ferja að upphafi göngunnar. Næstu fjóra daga gengum við svo Milford Track gönguna sem snemma á síðustu öld var lýst sem „finest walk in the world" í bresku blaði og hefur þessi gönguleið sennilega haldið sessi sem ein af topp tíu gönguleiðum jarðar. Það er skemmst frá því að segja að þessa ganga býður upp á magnaða fjölbreytni, tröllslegt landslag, forna skóga, fallegar ár og eina

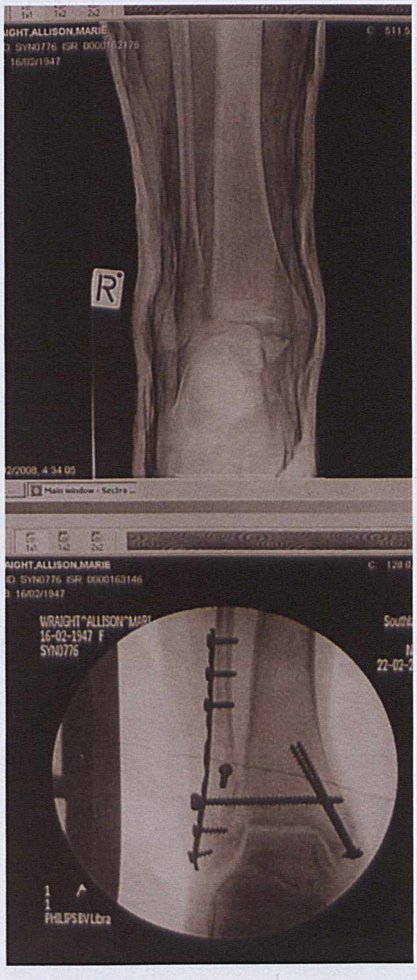


Nýsjálenskir bráðaliðar ganga frá búnaði í sjúkraþyrluna.



Íslensku læknarnir gera að ökklabroti Allison Wraight frá Ástralíu.





Ekki fer á milli mála að ökklinn er brotinn.

af hæstu fossum heims að ónefndum óteljandi sandflugum. Við vorum búin að vara gönguhópinn við þessari óværu en það var ekki fyrr en eftir fyrsta daginn að við vorum tekin trúanleg og eftir það var ekki hægt að þekkja gönguhópinn Sára og súra fætur frá hópi hryðjuverkamanna enda stóð nefbroddurinn einn framundan klæðum sumra göngumanna."

Allir komu heilir heim en það er meira en sagt verður um áströlsku konuna sem hópurinn gekk fram á á leiðinni en hún hafði ökklabrotnað mjög illa og gat sig hvergi hreyft og var mjög kvalin er íslensku læknarnir fundu hana. Ferðina hafði hún farið í tilefni af sextugsafmæli sínu og bar afmælið einmitt upp á þennan dag. Er óhætt að segja að hún hafi tæpast getað verið „heppnari" með afmælisgjöf því hvorki fleiri né færri en fjórir sérfræðingar tóku að sér að sinna henni, heimilislæknirinn Alma Eir gaf henni verkjastillandi og hélt eiginmanninum rólegum, bæklunarskurðlæknirinn Kristbjörg Sigurðardóttir greindi brotið og stjórnaði spelkuaðgerð sem Guðjón Birgisson skurðlæknir og Annika Suneson, sænskur heila- og taugaskurðlæknir (vinkona Kristbjargar), aðstoðuðu hana við. Ekki löngu síðar var konan sótt af þyrlu og flutt á sjúkrahús til frekari aðhlynningar. Þótti henni svo mikils vert um þessa frábæru aðstoð að eftir heimkomuna til Ástralíu þar sem hún sat með gifsklæddan fótinn og beið þess að brotið greri, samdi hún ítarlegt þakkarbréf til íslensku læknanna og kvaðst seint fá fullþakkað hversu vel þau önnuðust um hana á slysstað. Bréfið stílaði hún á Læknafélag Íslands sem kom því áfram til hlutaðeigandi.

Hópurinn hélt síðan áfram göngu sinni og lauk ferðinni með sóma og var almenn ánægja með ferðina þegar heim var komið.

Gönguhópurinn á Makinnon skarði, einum efsta hluta Milford Track gönguleiðarinnar á Nýja Sjálandi. Aftasta röð frá vinstri: Pétur Jónsson, Steingrímur Birgisson. Næsta röð f.v. Sigrún Sigurðardóttir, Soffía Lárusdóttir, Svanhildur Vilhelmsdóttir, Kristbjörg Sigurðardóttir, Guðfinna Magney Sævarsdóttir, Annika Suneson, Elínborg Bárðardóttir, Ívar Pálsson, Ólafur Þór Gunnarsson, Ingólfur Kolbeinsson, Carolyn Parker, Einar Hreinsson, Kelvin McKinstry, Svanur Sigurbjörnsson, Eggert Vébjörnsson. Fremsta röð f.v. Hilmar Kjartansson, Svava Kristinsdóttir, Kristinn Ingólfsson, Alma Eir Svavarsdóttir, Guðjón Birgisson, Kristveig Sigurðardóttir, Sveinn Eiríksson, Rósa Guðmundsdóttir, Svanfríður Birgisdóttir og Sigurbjörn Kristinsson. Í baksýn má sjá páfagauk af tegundinni Kia á flugi sem er eins konar einkennisfugl svæðisins. Á myndina vantar: Kila Calarco og Melo Calarco sem voru að mynda hópinn.

Nýtti valtímann í Perú og Nepal



Brynhildur Tinna Birgisdóttir útskrifaðist úr læknadeild Háskóla Íslands í vor með glæsilegum árangri.

Brynhildur Tinna Birgisdóttir nýtti valtímann sinn vel á 6. ári í læknisfræðinni í vetur. Hún fór fyrst til borgarinnar Cusco í Perú ásamt Sigríði Karlsdóttur og Árdísi Björk Ármannsdóttur en þar unnu þær á 900 rúma sjúkrahúsi í fjórar vikur. Síðan hélt hún til Nepal og hitti þar kærasta sinn, Sigurð Árnason, sem einnig er nýútskrifaður læknir og þar skiptu þau tíma sínum niður á milli þriggja staða, lítillar heilsugæslu í frumskóginum, sjúkrahúss í borginni Bharatpur og einkarekinnar heilsugæslu í Meghauli.

Hávar Sigurjónsson

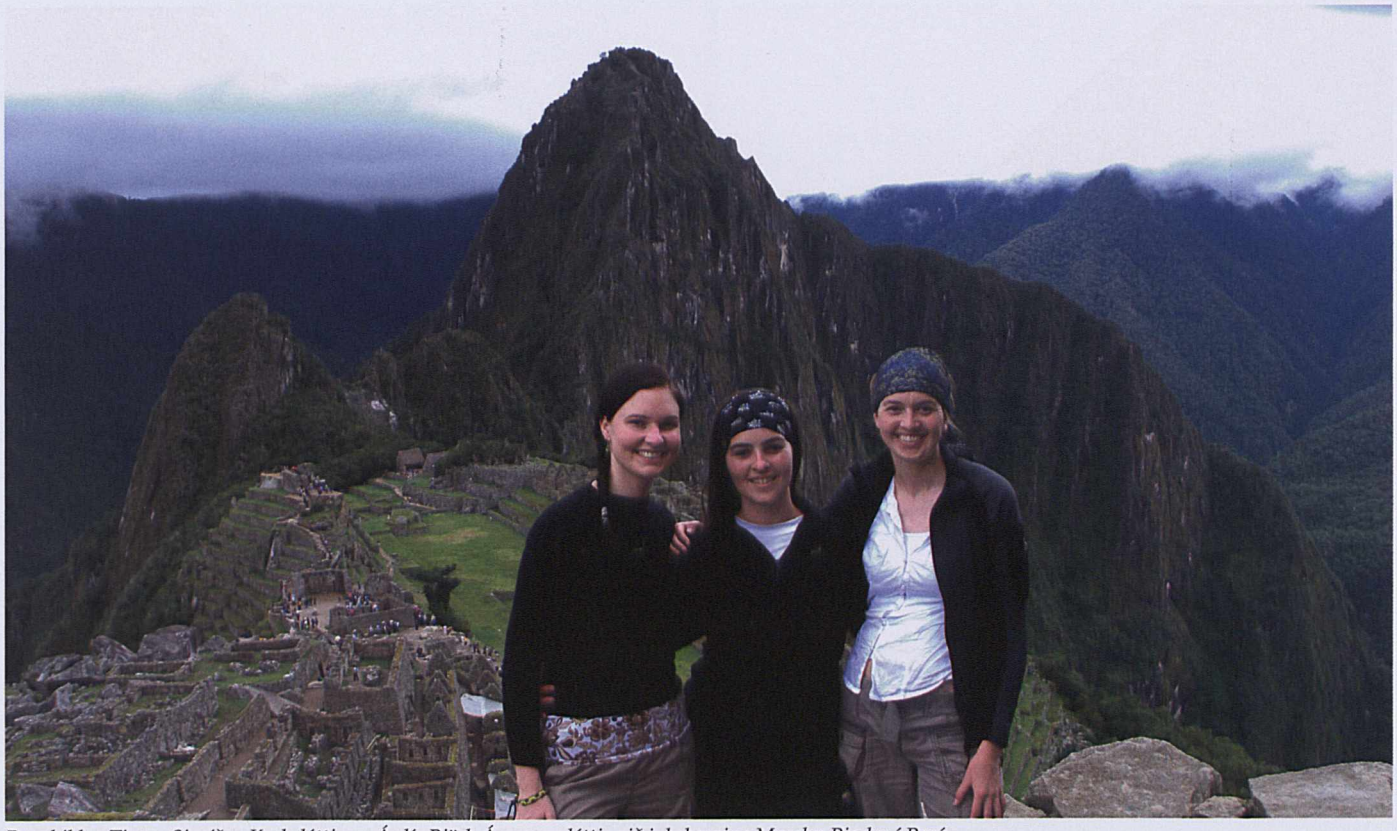
„Þetta var stórkostleg reynsla og einstaklega lærdómsríkt," segir Brynhildur Tinna og lýsir aðstæðum á EsSalud sjúkrahúsinu í Cusco sem einföldum miðað við íslensk sjúkrahús, en þó sé greining og meðferð mjög svipuð og hér. „Meginmunurinn fólst í því að tækjabúnaður var mun eldri og fátæklegri. Engar tölvur, engir símar og engin píptæki. Notast var við hátalarakerfi á sjúkrahúsinu og það virkaði alveg ágætlega en allar skoðanir og viðtöl fóru fram meira og minna fyrir opnum tjöldum og einkalíf sjúklinga var nánast ekkert. Þetta sjúkrahús var ætlað opinberum starfsmönnum og starfsmönnum stórra fyrirtækja; fólki sem er með lágmarksjúkratryggingar. Lögreglumenn og hermenn njóta heldur betri sjúkratrygginga og efnafólk getur keypt enn betri þjónustu. Sjötíu prósent þjóðarinnar er hinsvegar utan sjúkratryggingakerfisins og þarf að borga fyrir allt. Þess sér stað í hærri mæðradauða en við eigum að venjast en allt að 500 konur af hverjum 100 þúsund deyja af barnsförum á landsbyggðinni í Perú. Barnadauði er einnig hár."



Lyflækningadeild sjúkrahússins í Bharatpur.

Hún segir að sér hafi komið nokkuð á óvart hvað læknisþjónustan hafi verið góð á EsSalud sjúkrahúsinu og meðferðin árangursrík. „Við vorum mikið til að meðhöndla sömu sjúkdóma og við þekkjum hér heima en oft lengra gengna en það sem var einna ólíkast voru orsakir sýkinga, til dæmis var niðurgangur nánast alltaf af völdum baktería og kvef eða barkabólga voru nánast aldrei látin ganga yfir án sýklalyfja."

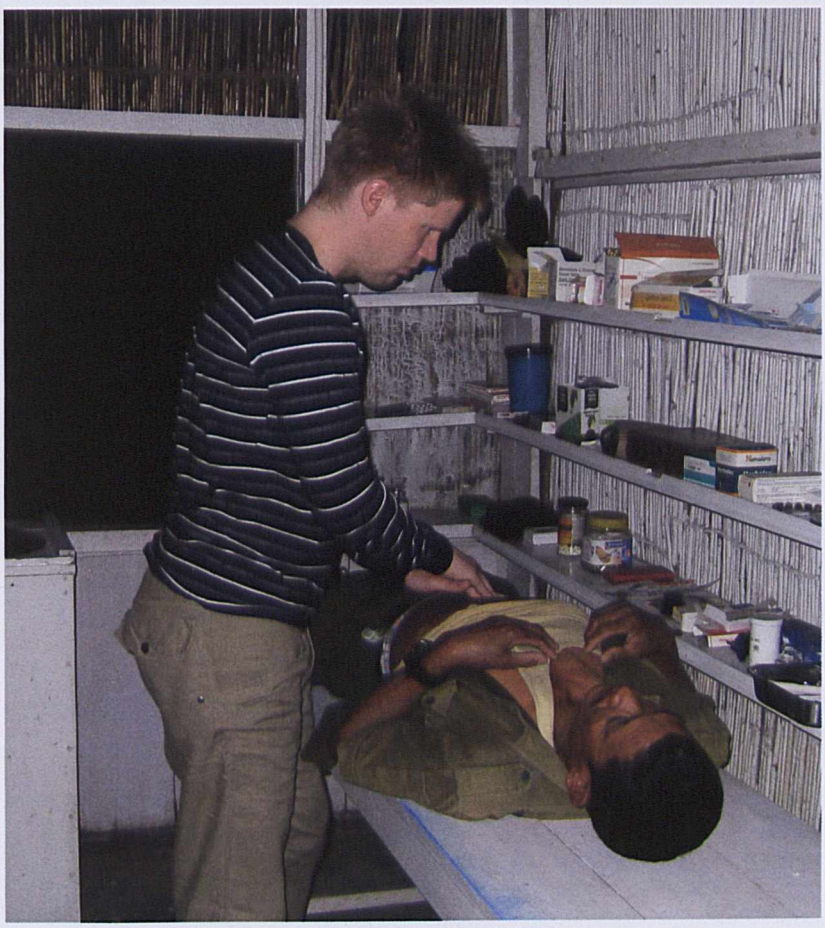
Eftir dvölina í Perú hélt Brynhildur Tinna til Nepal þar sem hún hitti Sigurð Árnason og þau störfuðu um tveggja vikna skeið við „pínulitla heilsugæslustöð í frumskóginum þar sem nánast ekkert var til af því sem maður á að venjast. Þarna var ekki einu sinni skoðunarbekkur heldur bara tréborð og engin greiningartæki og fáein sýklalyf. Þetta var dálítið rosalegt. Við urðum að senda frá okkur marga sjúklinga sem þurftu frekari meðferð eða rannsóknir en það var heilmikið mál og alls ekki allir höfðu efni á því. Þarna var mikil fátækt. Af heilsugæslunni fórum við á sjúkrahús í Bharatpur í Suðvestur-Nepal þar sem leiðbeinandinn okkar Dr. Rana tók á móti okkur. Hann er taugalæknir og starfar á gjörgæsludeild sjúkrahússins. Þarna eru aðstæður allar mun frumstæðari en við eigum að venjast, sjúklingar



Brynhildur Tinna, Sigríður Karlsdóttir og Árdís Björk Ármannsdóttir við inkaborgina Macchu Picchu í Perú.

liggja á opnum deildum og sýkingarhætta á milli þeirra er mikil. Sjúkratryggingakerfi í Nepal er ekkert og fólk þarf að borga læknisþjónustu fullu verði. Þarna sáum við ýmislegt sem tók verulega á einsog þegar fólk var að deyja einfaldlega vegna þess að það hafði ekki efni á meðferð. Við sáum einnig sjúklinga sem voru mun lengra gengnir í algengum sjúkdómum en gerist hér heima og fólk var að deyja úr sjúkdómum sem er auðvelt að meðhöndla á fyrri stigum. En þarna er líka verið að gera frábæra hluti og læknarnir eru mjög góðir og að vinna mjög athyglisverðar rannsóknir á sjúkdómum sem þeir þekkja frá fornu fari. Rannsóknir þeirra á háfjallaveiki eru til dæmis mjög athyglisverðar og einnig hafa þeir náð miklum árangri í rannsóknum á neurocysticercosis en þeir segjast ekki ná athygli vestrænna lækna og ekki fá inni í alþjóðlegum tímaritum með birtingar á rannsóknarniðurstöðum sínum. Þeir tóku einstaklega vel á móti okkur og sögðu við okkur að skilnaði: Ekki gleyma okkur."

Brynhildur Tinna segir að þetta hafi verið einstaklega lærdómsrík ferð og hún hafi lært mikið um greiningu sjúkdóma útfrá klínískum einkennum og teiknum því aðstæður til rannsókna hafi verið bágbornar. „Efst í huga er þó hversu vel maður kann að meta íslenska heilbrigðiskerfið eftir þessa heimsókn en einnig hvað læknar gera ótrúlega góða hluti við mjög erfiðar aðstæður."



Sigurður Árnason skoðar sjúkling á heilsugæslustöðinni í frumskóginum í Nepal.



... eins og skot

Sumacta – *sumatriptan 50 og 100 mg*

– Öflugt lyf við mígreni

Sérlyfjatexti á bls. 539

actavis

hagur í heilsu





Myndir: Brynja Bjarkadóttir





Nýir félagar í læknastétt

Læknafélag Íslands bauð nýútskrifuðum læknum úr læknadeild HÍ 2008 til móttöku í húsakynnum félagsins að. Hinir nýbökuðu læknar undirrituðu þar hinn forna læknaeið og nutu veitinga og viðurkenninga í kjölfar glæsilegs árangurs.

Birna Jónsdóttir formaður LÍ ávarpaði hópinn og kynnti fyrir þeim hlutverk og starfsemi Læknafélagsins en sagði síðan að fyrir unga lækna í dag væri mikilvægt að hugsa stórt og í alþjóðlegu samhengi.

Lilja Sigrún Jónsdóttir, formaður kvenna í læknastétt, tók næst til máls og tilnefndi óvænt til verðlauna Brynhildi Tinnu Birgisdóttur fyrir hæstu meðaleinkunnina í hópi kvenna í útskriftarárganginum. Verðlaunin sjálf verða síðan veitt á aðalfundi félagsins í haust.

Að lokum ávarpaði Stefán B. Sigurðsson, formaður læknadeildar HÍ, hópinn. Hann sagði þetta vera síðasta útskriftarhópinn sem fór í gegnum klásusprófið svokallaða og annar hópurinn sem tekið hefur bandaríska CSE-prófið. Stefán sagði að íslenski hópurinn hefði verið aðeins fyrir ofan ameríska meðaltalið bæði núna og í fyrra og mættu menn vera stoltir af því.

Nokkuð jöfn kynjaskipting er í útskriftarhópnum í ár en konurnar eru þó ívið fleiri. Í máli Stefáns kom fram að þróunin væri greinilega sú að konur yrðu í meirihluta, t.d. hefðu stúlkur verið um 70% nemenda í inntökuprófunum síðastliðið haust og að þannig væri skiptingin orðin í allflestum deildum.



Embættispróf í læknisfræði frá HÍ 14. júní 2008

Aðalheiður Rósa Jóhannesdóttir
Alda Birgisdóttir
Árdís Björk Ármannsdóttir
Ásthildur Erlingsdóttir
Baldur Helgi Ingvarsson
Bjarki Kristinsson
Brynhildur Tinna Birgisdóttir
Dýrleif Pétursdóttir
Elísabet Björgvinsdóttir
Eyjólfur Þorkelsson
Eyþór Örn Jónsson
Geir Hirlekar
Guðrún Þuríður Höskuldsdóttir
Gunnar Þór Geirsson
Gunnar Steinn Mánason
Gunnar Thorarensen
Haukur Heiðar Hauksson
Hálfdán Pétursson
Heiðdís Valgeirsdóttir
Heiðrún P. Maack
Helgi Már Jónsson
Hildur Guðjónsdóttir
Hrafnhildur Hjaltadóttir
Hrefna Katrín Guðmundsdóttir
Ingi Hrafn Guðmundsson
Ingi Karl Reynisson
Kamilla Sigríður Jósefsdóttir
Kristján Þór Gunnarsson
Lovísa Björk Ólafsdóttir
Magnús Karl Magnússon
Ólöf Jóna Elíasdóttir
Ólöf Júlía Kjartansdóttir
Rannveig Linda Þórisdóttir
Sigríður Margrét Möller
Sigríður Erla Óskarsdóttir
Sigurður Árnason
Sigurður Ragnarsson
Svanhvít Hekla Ólafsdóttir
Sverrir Ingi Gunnarsson
Sverrir Jónsson
Sæmundur Jón Oddsson
Tryggvi Þorgeirsson
Vala Kolbrún Pálmadóttir
Valgerður Rós Sigurðardóttir
Þorsteinn Viðar Viktorsson
Þórarinn Arnar Ólafsson
Þórhildur Halldórsdóttir
Þórunn Helga Felixdóttir
Örlygur Arnarson

Læknir, brúðuleikari og hljóðfærasmiður

Konstantin Shcherbak er fleira til lista lagt en læknislistin

Það er gamalgróið í íslensku máli að tala um læknislist ekki síður en læknisfræði eða læknavísindi.

Konstantín Shcherbak er ungur rússneskur læknir búsettur á Íslandi, og reyndar íslenskur ríkisborgari frá því í desember 2007, og ofangreint á vel við því honum er ýmislegt til lista lagt auk læknislistarinnar. Hann smíðar og leikur á ýmis þjóðleg rússnesk hljóðfæri og fyrir fáeinum misserum hóf hann ásamt konu sinni, Maríu Björk Steinarsdóttur, að flytja og leika hefðbundið rússneskt brúðuleikhús og hefur þeim orðið vel ágengt í þeirri list.

Hávar Sigurjónsson

Konstantín er fæddur og uppalinn í Moskvu og lauk læknanámi frá læknaskóla þar í borg og stefndi á framhaldsnám í lyflækningum. Hann hafði á námsárum sínum í læknisfræði verið skiptinemi við læknadeildir háskóla á Ítalíu og Íslandi og kunni svo vel við sig á Íslandi að hann ákvað að sækja um námsvist í fyrrihluta lyflækninga við Landspítala. „Ég þurfti að læra íslensku áður en ég gat hafið námið og vann í níu mánuði við meinafræðideild Landspítalans undir stjórn Jóhannesar Björnssonar. Síðan hóf ég námið og það hefur gengið ágætlega," segir Konstantín sem reyndar hefur ekki látið þar við sitja því hann stundar tónlistarnám við Tónlistarskólann í Reykjavík og gerði sér einnig lítið fyrir og hóf meistarapróf í læknisfræði við Læknadeild Háskóla Íslands meðan hann var að ná góðum tökum á íslenskunni.

Landafræði og saga

Hann segir að framhaldsnámi í læknisfræði sé hagað á talsvert annan veg í Rússlandi en hér á Íslandi eða annars staðar í Evrópu. „Í Moskvu eru mjög sérhæfðar stofnanir þar sem hægt er að læra mjög þröngt tiltekið svið. Ég vildi læra almennar lyflækningar og möguleikarnir til þess eru litlir í Rússlandi. Hérna bauðst hins vegar gott tækifæri til þess." Hann segir að íslenski ríkisborgararétturinn gerbreyti möguleikum sínum til að ljúka framhaldsnámi við háskólasjúkrahús í Evrópu. „Þar sem Rússland er utan Evrópusambandsins er maður alltaf settur til hliðar þar til allar umsóknir af Evrópska efnahagssvæðinu hafa verið afgreiddar. Þá eru í rauninni möguleikarnir orðnir litlir sem engir. Með íslenska ríkisborgararéttinn standa allar dyr opnar." Hann tekur reyndar skýrt fram að hann sé einnig rússneskur ríkisborgari og það hafi aldrei komið til greina að gefa það eftir. „Ef ég hefði verið settur í þá stöðu að þurfa að velja á milli þá hefði það verið mjög erfitt en með bæði rússneskt og íslenskt vegabréf er ég mjög vel settur."

Það liggur beint við að spyrja hvort hann sé mikill tungumálamaður úr því íslenskan leikur honum á tungu en hann segir svo ekki vera. „Ég er af þeirri kynslóð sem lærði eiginlega enga ensku í grunn- eða menntaskóla vegna hruns sovétkerfisins á síðari hluta 9. áratugarins. Þegar viðskiptalífið opnaðist til vesturs varð eftirspurnin eftir enskumælandi fólki svo gríðarleg að allir kennarar yfirgáfu skólana fyrir betur launuð störf í viðskiptaheiminum. Við sem vorum í skóla á þessum tíma fengum bara fleiri leikfimistíma í staðinn! Mitt enskunám fór fram af bókum í læknanáminu í Moskvu og ég kunni ekkert að tala ensku þegar ég kom til Íslands upphaflega. Þetta hefur þó allt gengið ágætlega og nú tala ég bæði ensku og íslensku."

Konstantín starfar á á öldrunardeild og segir algjört lykilatriði að kunna íslensku í samskiptum við sjúklinga. Hann segir reyndar að sér finnist sem gera mætti meiri kröfur til innflytjenda af erlendum uppruna um kunnáttu í íslensku, íslenskri sögu og samfélagsgerðinni. „Í samtölum við skjólstæðinga mína rekst ég iðulega á að vanþekking mín á íslenskri landafræði, ættfræði og sögu kemur í veg fyrir skilning fremur en skortur á skilningi á málfræði eða takmarkaður orðaforði. Fyrir Íslendinga og sérstaklega af eldri kynslóðum er uppruni og skyldleiki mjög mikilvægur. Ég hef þurft að kynna mér sérstaklega íslenska landafræði til að átta mig á því hvað það þýðir að vera frá Grundarfirði en ekki Ólafsvík, eða Sauðárkróki en ekki Siglufirði."

Hjólfiðla og brúðuleikhús

Hljóðfærasmíðin hefur einnig tekið sinn tíma enda segist hann lítið horfa á sjónvarp. „Það er alltaf nóg annað að gera," segir hann. Hljóðfærin sem hann hefur smíðað eru tréblástursljóðfæri en veglegust er þó svokölluð hjólfiðla sem byggir á sams konar



Konstantín með hjólfiðluna góðu sem hann smíðaði.

mekanisma og lírukassi en sá er þó munurinn að lírukassinn leikur ávallt sama lagið en á hjólfiðluna er hægt að spila það sem hugurinn girnist. „Það er nú reyndar fullmikið sagt að ég hafi smíðað þetta hljóðfæri, réttara væri að segja að ég hafi sett það saman því ég keypti efnið tilsniðið. Það tók mig reyndar heilt ár að koma þessu saman enda tíminn ekki alltaf mikill. En þetta tókst að lokum og er mjög skemmtilegt hljóðfæri."

Konstantin segir tónlistaráhugann hafa fylgt sér frá barnæsku og hann hafi snemma hneigst að hljóðfæraleik. „Ég var síðan svo heppinn í menntaskóla að syngja í litlum þjóðlagakór og á sumrin ferðuðumst við um sveitir Rússlands og lærðum þjóðlög af gamla fólkinu. Það var óskaplega skemmtilegt og lærdómsríkt og þar kviknaði áhugi minn á alþýðutónlist og hljóðfærunum sem fólkið notar til undirleiks. Rússnesk alþýðutónlist er reyndar mikið sungin en þó eru alltaf einhver strengjahljóðfæri með, þekktast þeirra er balalækan, en einnig er leikið á fiðlur og tréblásturshljóðfæri."

Áhugi þeirra hjóna á rússnesku brúðuleikhúsi kviknaði að sögn Konstantíns fyrir tiltölulega skömmu síðan og sjálfur segist hann ekki hafa haft neina þekkingu á því fyrr. „Við María erum samferða í þeirri ferð og reyndar liggur brúðuleikhúsið mjög nálægt tónlistinni enda hefð fyrir því að alþýðulistamenn í Rússlandi leiki og syngi jöfnum höndum." Aðspurður hvort eiginkonan hafi teymt hann útí þetta segir hann svo ekki vera enda er hún líffræðingur. „Áhuginn kviknaði hjá okkur báðum og hefur farið vaxandi.

Við köllum okkur Gangandi brúðuleikhúsið og það fer þannig fram að María fer í sérstakan búning sem felur hana og hún stjórnar brúðunum og ég leik á hljóðfærið og tala við brúðurnar. Þetta er samkvæmt mjög gamalli rússneskri hefð. Aðalbrúðan er kölluð Petrúska og er vel þekkt persóna í rússnesku brúðuleikhúsi. Sögurnar sem við leikum höfum við hins vegar samið sjálf þó Petrúska sé alltaf sjálfum sér líkur.

Upphaflega varð þetta til þegar ég var beðinn um að koma fram á Glastonbury tónlistarhátíðinni í Bretlandi og langaði að gera eitthvað nýtt. Þá fengum við María þessa hugmynd að brúðuleikhúsi og síðan hefur þetta undið upp á sig og við höfum sýnt víða, bæði hér heima og erlendis. Eftirspurnin er reyndar orðin slík eftir sýningum að við ætluðum að takmarka þær við fjórar á ári til að hafa tíma til að sinna vinnu okkar og öðrum áhugamálum. En á þessu ári eru sýningarnar þegar orðnar tíu enda erfitt að segja nei við fólk."



Góður dagur framundan!

Symbicort FORTE gerir sjúklingum með langvinna lungnateppu kleift að taka virkan þátt í lífinu [1) 2)]

1) Calverley et al. ERJ 2003;22(6):912-19
2) Szafranski et al. ERJ 2003;21:74-81

FORTE

Symbicort®
budesonide/formoterol

Sérlyfjatexti á bls. 567

AstraZeneca

Umboðsaðili: Vistor.hf. Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími 535 7151, www.astrazeneca.is

Af Sögu kúgun



Friðrik E. Yngvason

yfirlæknir á lyflækningadeild á Sjúkrahúsinu á Akureyri

Sigurðar E. Sigurðsson, varaformaður LÍ, tekur til varna sem slíkur fyrir Sögukerfið í síðasta Læknablaði. Hann hefur verið aðalverjandi Sögunnar á Sjúkrahúsinu á Akureyri þar sem við störfum báðir. Hann er staðgengill lækningaforstjóra og hefur vísað allri gagnrýni á bug með sömu alhæfingum og hann varar við í grein sinni. Þau orð sem hann þá fellir eru fjarri annars kurteislegum texta greinarinnar.

Tölvukerfin eru nokkur og illa saman tengd og aðgangsstýringar yfirþyrmandi. Sögukerfið er þó miðpunktur þessara mála og það eitt og sér alger plága þeim sem þurfa að vinna við það. Ég efast um að SES þurfi að verja fjórðungi þess tíma sem ég neyðist til að stagla við Sögukerfið. Því meir sem unnið er við kerfið því stærri er plágan. Sagan er skelfilegt verkfæri sem hefur gert vinnuumhverfi mitt illþolandi.

Nefnum dæmi:

1. **Ónothæft lyfjakort**. Slík kort eru nauðsynleg til þess að reka nútíma lyflækningar. Það þarf að vera hægt að skammta í lyfjabox eftir kortinu og hægt að uppfæra það við hverja endurkomu.

2. **Póstkassi** þar sem öllu ægir saman. Engin ruslpóstvörn!! Tilvísanir sem til mín eru sendar, verður að prenta út svo hægt sé að vinna með þær, og prentunin þar með komin frá beiðandanum til mín!! Því næst þarf að skanna tilvísunina inn í Söguna aftur og af því Sagan kann ekki spítalavinnu, er búin til samskiptalína með dagsetningunni 01.01.3000 sem í safnast rafrænn haugur innhaldandi allt mögulegt efni sem kemur aðsent í pappír eða úr póstkassanum. Niðurlæging Sögunnar er í þessum kafla algjör.

3. **Frágangur og sending** af vinnulista, einkum þó læknabréfa, er með slíkum ósköpum að varla er hægt að skýra út, nema SES taki það kannski að sér. Það þarf tugi aðgerða með mús og innslætti fyrir hvert bréf!

Ég get nefnt fjölmörg önnur atriði. Hef sent um þau bréf til þeirra sem ráða, en umbætur hafa verið míkróskópískar.

Endurbætur sem ráðist hefur verið í er fyrst og fremst að finna í þeim hluta Sögunnar sem heldur utan um uppgjör og greiðslur. Þar sveið undan hjá stjórnendum en vinnutæki lækna, sjúkraskýrslan mátti halda áfram að vera í lakasta sessi.

Er hægt að láta menn vinna árum saman með ónýt verkfæri án þes að vörnum sé við komið? Má vinnuumhverfi vera skelfilegt og starfsmannastefna í tætlum? Það virðist ekki vera nein vörn í varaformanni LÍ enda þjónar hann fleiri en einum herra í þessu máli. Hann hlær að vandræðum sinna félaga og hvetur menn til að una Sögukúguninni nokkur ár enn. Kannski tíu.

Þarfir íslenskra lækna eru sömu og erlendra þegar um sjúkraskýrslukerfi er að ræða. Við eigum að fá þrautreynd slík erlend kerfi. Til er viðskiptahugbúnaður sem getur séð um sérislenskar greiðsluleiðir. Hættan er mikil að ný Saga-Framhaldssaga verði fyrst og fremst til að tryggja hagsmuni stjórnvalda og baunateljara í kerfinu en öflugt sjúkraskrárkerfi verði látið víkja fyrir þeim hagsmunum.

Ætlar LÍ enn að horfa þegjandi á þegar klafi vondra verkfæra er lagður á félagsmenn þeirra í heilbrigðiskerfinu?

Heimilislæknaþingið 2008

Grand Hótel Reykjavík, 17.-19. október

Félag íslenskra heimilislækna fagnar áfram 30 ára sögu sinni, næst með veglegri afmælisdagskrá á Grand Hótel Reykjavík. Fluttir verða fyrirlestrar með fræðilegu og sögulegu ívafi. Haldnir verða umræðufundir um sjálfstæðan rekstur í heilsugæslunni og um mönnunaráform í heilsugæslu í nánustu framtíð. Gestafyrirlesari þingsins er Niels Bentzen, prófessor í Kaupmannahöfn.

Eins og á fyrri þingum verða kynntar rannsóknir og rannsóknaráætlanir, þróunarverkefni og nýjar hugmyndir í heimilislækningum í formi frjálsra erinda og veggspjalda. Þeir sem hafa áhuga á slíkri kynningu skulu senda ágrip til Jóhanns Ág. Sigurðssonar í rafrænu formi á póstfang: johsig@hi.is Ágrip skal skrifa á A-4 blað með sama sniði og á fyrri þingum félagsins. Þar skal koma fram tilgangur verkefnisins og þar sem það á við, efniviður og aðferðir, niðurstöður og ályktanir. Skilafrestur ágripa er fyrir 1. september næstkomandi. Ágrip verða birt í sérstöku ráðstefnuriti þingsins.
Nánari dagskrá og upplýsingar um skráningu verður auglýst síðar.

Fh. Undirbúningsnefndar
Anna Margrét Guðmundsdóttir, form.

Heimasíður og netföng

Læknafélag Íslands: **www.lis.is**

Formaður LÍ: **birna@lis.is**

Framkvæmdastjóri LÍ: **gunnar@lis.is**

Formaður LR: **sigurdbo@landspitali.is**

Formaður FÍH: **elinborgb@simnet.is**

Félag ungra lækna: **unglaeknar.is**

Félag íslenskra barnalækna: **www.barnalaeknar.is**

Íslenska bæklunarlæknafélagið: **www.iceort.org**

Félag kvenna í læknastétt á Íslandi: **www.fkli.is**

FÍLÍN: **www.vefur.is/filin**

FÍLUS: **http://filus.icemed.is**

Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytið: **www.stjr.is/htr**

Landlæknisembættið: **www.landlaeknir.is**

Tryggingastofnun Íslands: **www.tr.is**

Lyfjastofnun: **www.lyfjastofnun.is**

Krabbameinsfélag Íslands: **www.krabb.is**

Landspítali: **www.landspitali.is**

Ráðstefnur á netinu: **www.docguide.com**

Norska læknafélagið: **www.legeforeningen.no**

Danska læknablaðið: **www.ugeskriftet.dk**

Norska læknablaðið: **www.tidsskriftet.no**

Sænska læknablaðið: **www.lakartidningen.se**

World Organization of Family Doctors: **www.GlobalFamilyDoctor.com**

Einingaverð og fleira

Heilsugæslueining	**frá 1. janúar 2008**	115,87
Eining fyrir sjálfstætt starfandi heimilislækna	**frá 1. janúar 2008**	83,29
Sérfræðieining fyrir klíníska greinar sem sömdu 2004	**frá 1. apríl 2008**	254 + 4 kr. fyrir rafræn skil

Heimilislæknasamningur

A liður 1	frá 1. janúar 2008	341.763
A liður 2	frá 1. janúar 2008	298.875
B liður	frá 1. janúar 2008	516.073
D liður 1-6	frá 1. janúar 2008	322
D liður 7-8	frá 1. janúar 2008	644

Skólaskoðun í framhaldsskólum

Miðað við fyrri forsendur	222

Kílómetragjald frá 1. júní 2008

Almennt gjald	88,50
Sérstakt gjald (utan malbiks + 15%)	101,77

Dagpeningar frá 1. júní 2008
Innanlands

Gisting og fæði í einn sólarhring	19.700
Gisting í einn sólarhring	12.900
Fæði í heilan dag, minnst 10 klst.	6.800
Fæði í hálfan dag, minnst 6 klst.	3.400

Dagpeningar frá 1. júní 2008
Erlendis

	Gisting	Annað	SDR Alls
Moskva, New York-borg, Tókýó, Washington DC	208	139	347
Aþena, Dublin, Istanbúl, Japan (nema Tókýó), London, Lúxemborg, Mexíkóborg, Seúl, Singapúr	177	118	295
Amsterdam, Bandaríkin (nema New York-borg og Washington DC), Barselóna, Brussel, Genf, Hong Kong, Kanada, Kaupmannahöfn, Madrid, Osló, París, Róm, Stokkhólmur;	156	105	261
Annars staðar	139	92	231

Ráðstefnur og fundir

10.-12. september
Haag.
ESSO Congress (The European Society of Surgical Oncology).

4. október
Akureyri.
Haustþing L A og FÍH Norðausturdeild.
„Bráðalækningar á landsbyggðinni".
Dagsskrá auglýst síðar.

17.-19. október
Reykjavík.
Heimilislæknaþingið 2008 verður haldið á Grand Hótel við Sigtún.

Valpress – *valsartan 80 og 160 mg*

Valpress 40, 80 og 160 mg filmuhúðaðar töflur. **Virk innihaldsefni og styrkleikar:** Hver tafla inniheldur valsartan 40, 80 eða 160 mg. **Ábendingar:**
Eingöngu 80 og 160 mg: Háþrýstingur. Meðferð við frumkomnum háþrýstingi. Allir styrkleikar: Til meðferðar hjá sjúklingum í klínísku jafnvægi sem eru með hjartabilun með einkennum eða einkennalausa slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils eftir nýlegt hjartadrep. Meðferð við hjartabilun með einkennum, þegar ekki er unnt að nota ACE-hemla, eða sem viðbótarmeðferð við meðferð með ACE-hemlum þegar ekki er unnt að nota beta-blokka. **Skammtar og lyfjagjöf:** Eingöngu 80 og 160 mg: *Háþrýstingur:* Ráðlagður skammtur er 80 mg 1 sinni á sólarhring. Ef ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi, má auka skammtinn í 160 mg. Valpress má nota með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Samhliða notkun þvagræsilyfja lækkar blóðþrýstinginn enn frekar hjá þessum sjúklingum. Allir styrkleikar: *Nýlegt hjartadrep:* Hjá sjúklingum í klínísku jafnvægi má hefja meðferð strax 12 klst. eftir hjartadrep. Í kjölfar upphafsskammts sem er 20 mg 2svar á sólarhring, skal auka skammtinn smám saman í 40, 80 og 160 mg 2svar á sólarhring, á næstu vikum. Markmiðið er að ná hámarksskammti sem er 160 mg 2svar á sólarhring. Almennt er mælt með því að sjúklingar hafi náð 80 mg skammti 2svar á sólarhring 2 vikum eftir að meðferð hófst og að hámarksskammtur hafi náðst eftir 3 mánuði. Komi fram lágþrýstingur með einkennum eða skert nýrnastarfsemi skal íhuga hvort minnka eigi skammtinn. Nota má valsartan handa sjúklingum sem fá aðra lyfjameðferð í kjölfar hjartadreps. Ekki er mælt með samhliða notkun ACE-hemla. Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. *Hjartabilun:* Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg 2svar á sólarhring. Með a.m.k. 2 vikna millibili skal auka skammtinn í 80 og 160 mg 2svar á sólarhring eða þar til hæsta skammti er náð. Íhuga skal að minnka skammt þvagræsilyfs ef það er notað samhliða. Hámarksskammtur í klínískum rannsóknum er 320 mg, skipt í 2 skammta á sólarhring. Nota má valsartan samhliða annarri meðferð við hjartabilun. Ekki er þó mælt með samhliða notkun með ACE-hemli og beta-blokka. Mat á sjúklingum með hjartabilun ætti ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Lyfið má taka óháð máltíðum og taka ætti töflurnar inn með vökva. Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg. Nota má sama skammt handa eldri jafnt sem yngri sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valsartan við notkun hjá börnum og unglingum (<18 ára). Því er ekki mælt með notkun lyfsins. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir innihaldsefnum. Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulifur og gallteppa. Alvarlega skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatinins <10 ml/mín.) og sjúklingar í skilun. Meðganga og brjóstagjöf. **Varúð:** Gæta skal varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums og gera skal tíðar mælingar á kalíum. Hjá sjúklingum með alvarlegan natríumskort og/eða alvarlega minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartan hefst. Leiðrétta skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með valsartan hefst. Hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli báðum megin og hjá sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli, hefur ekki verið sýnt fram á öryggi valsartan. Vegna þess að önnur lyf sem hafa áhrif á renin-angiotensin-aldosteronkerfið (RAAS) geta aukið þvagefni í blóði og kreatinin í sermi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum megin, er mælt með eftirliti til öryggis. Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun valsartan handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Ekki ætti að nota valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteron-heilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á RAAS. Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, ætti að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu. Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með úthreinsun kreatinins >10 ml/mín. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu skal nota valsartan með varúð. Skammtur af valsartan ætti ekki að fara yfir 80 mg. Ekki hefur verið sýnt fram á viðbótar klínískan ávinning við samhliða notkun captoprils og valsartans og þess í stað jókst hætta á aukaverkunum samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru í sínu lagi. Því er ekki mælt með samhliða notkun þessara lyfja. Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep. Mat á sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Algengt er að notkun valsartan handa sjúklingum sem fengið hafa hjartadrep eða hjartabilun hafi í för með sér nokkra lækkun á blóðþrýstingi en yfirleitt þarf ekki að hætta meðferðinni vegna áframhaldandi lágþrýstings með einkennum, að því gefnu að fylgt sé ráðleggingum um skammta. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning við 3ja lyfja samsetningu ACE-hemils, β-blokka og valsartans, hjá sjúklingum með hjartabilun. Þessi samsetning virðist auka hættu á aukaverkunum og er því ekki mælt með henni. Gæta skal varúðar í upphafi meðferðar hjá sjúklingum með hjartabilun. Hjá sjúklingum með nýrnastarfsemi sem gæti verið háð virkni RAAS, hefur meðferð með ACE-hemlum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun. Vegna þess að valsartan er angiotensin II viðtakablokki hefur það hamlandi verkun á RAAS og því er ekki unnt að útiloka að notkun valsartans tengist skertri nýrnastarfsemi. Lyfið inniheldur laktósa. **Milliverkanir:** Engar lyfjahvarfamilliverkanir, sem hafa klínískt mikilvægi, hafa komið fram við eftirfarandi lyf: Cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazíð, amlodipin og glibenclamid. Gæta skal varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums. Í þessum tilvikum er mælt með tíðum mælingum á kalíumþéttni. Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif valsartans. Þegar angiotensin II viðtakablokkar eru notaðir samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif aukist. Þá getur samhliða notkun angiotensin II viðtakablokka og bólgueyðandi gigtarlyfja einnig aukið hættu á skertri nýrnastarfsemi og aukinni sermisþéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva. Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni litíums og eituráhrifum, við samhliða notkun með ACE-hemlum. Lítil reynsla er af samhliða notkun valsartans og litíums. Því er ráðlagt að fylgjast með sermisþéttni litíums ef það er notað samhliða. Milliverkanarannsóknir hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum. **Meðganga og brjóstagjöf:** Angiotensin II blokkar geta valdið fósturskemmdum sem getur svipað til áhrifa ACE-hemla á fóstur. Eins og við á um önnur lyf sem hafa bein áhrif á RAAS, má ekki nota valsartan handa þunguðum konum. Verði kona þunguð meðan á meðferð stendur á að hætta notkun valsartan eins fljótt og mögulegt er. Ekki er þekkt hvort valsartan skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Konur með barn á brjósti mega ekki að nota valsartan. **Akstur og notkun véla:** Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundl og þreyta. **Aukaverkanir:** *Algengar (≥1/100, <1/10):* Réttstöðusundl, veirusýkingar, réttstöðulágþrýstingur. *Sjaldgæfar (≥1/1.000, <1/100):* Hjartabilun, yfirlið, tárubólga, svimi, hósti, blóðnasir, niðurgangur, kviðverkir, bakverkur, vöðvakrampar, vöðvahvot, liðbólga, blóðkalíumhækkun, sýking í efri loftvegum, kokbólga, skútabólga, lágþrýstingur, þreyta, þróttleysi, þunglyndi, svefnleysi. *Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000, <1/1.000):* Sundl, taugahvot, ofsabjúgur, útbrot, kláði, æðabólga, ofnæmi, þ.m.t. sermissótt. *Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000):* Blóðflagnafæð, höfuðverkur, ógleði, skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun, ónóg nýrnastarfsemi, liðverkir, maga- og þarmabólga, nefbólga, blæðing. **Pakkningar og hámarksverð í smásölu (1. desember 2007):** Töflur; 80 mg, 98 stk.: 7.622 kr., 160 mg, 98 stk.: 10.515 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R **Greiðsluþátttaka:** B **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf. Október 2007

actavis
hagur í heilsu

Symbicort forte Turbuhaler SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS.

ATC: R 03 AK 07

AstraZeneca

Heiti lyfs og lyfjaform: Symbicort forte Turbuhaler, innöndunarduft. **Innihaldsefni:** Hver gefinn skammtur inniheldur: Budesonid 320 míkrógrömm/skammt og formoterolfúmarattvíhýdrat 9 míkrógrömm/skammt. **Ábendingar:** Astmi og langvinn lungnateppa.

Skammtar og lyfjagjöf: Astmi: *Ráðlagðir skammtar: Fullorðnir (18 ára og eldri):* 1 skammtur til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. Vera má að sumir sjúklingar þurfi að hámarki allt að 2 skammta til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. Unglingar (12-17 ára): 1 skammtur til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. *Börn (6 ára og eldri):* Minni styrkleiki er fáanlegur fyrir börn 6-11 ára. Aðeins á að nota Symbicort forte til viðhaldsmeðferðar. Lægri styrkleikar eru fáanlegir til notkunar sem viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum með Symbicort. ***Langvinn lungnateppa:*** Fullorðnir: 1 skammtur til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir budesonidi, formoteroli eða mjólkursykri (sem inniheldur örlítið magn af mjólkurpróteinum). **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Mælt er með að skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt og ekki ætti að hætta meðferð skyndilega. Ef sjúklingur telur að meðferð skili ekki viðunandi árangri eða notar meira en stærsta ráðlagðan skammt af Symbicort, skal hann leita læknis. Aukin notkun berkjuvíkkandi lyfs sem bráðalyfs bendir til versnunar á undirliggjandi sjúkdómi og krefst endurmats á astmameðferðinni. Skyndileg og áframhaldandi versnun á stjórn astma eða langvinnrar lungnateppu getur verið lífshættuleg og brýnt er að meðferð sjúklingsins sé endurmetin. Í slíkum tilvikum skal hafa í huga þörf á aukinni meðferð með barksterum, t.d. með barksterum til inntöku til skamms tíma eða sýklalyfjameðferð ef sýking er til staðar. Ráðleggja á sjúklingum að hafa ávallt meðferðis innöndunarlyf til notkunar í bráðatilvikum. Minna á sjúklinga á að nota viðhaldsskammtinn af Symbicort samkvæmt fyrirmælum læknis, einnig þegar einkenni eru ekki til staðar. Hafa má í huga að minnka skammt Symbicort smám saman þegar náðst hefur stjórn á einkennum astmans. Mikilvægt er að fram fari reglulegt endurmat hjá sjúklingum þegar dregið er úr meðferð. Nota á minnsta árangursríka skammt Symbicort. Hvorki má hefja notkun Symbicort hjá sjúklingum meðan á versnun stendur, né ef þeir hafa marktækt versnandi astma eða astma sem versnar skyndilega. Alvarlegar astma-tengdar aukaverkanir og versnanir geta komið fram meðan á meðferð með Symbicort stendur. Segja á sjúklingum að halda meðferð áfram en leita læknis ef ekki næst stjórn á einkennum astmans eða þau versna eftir að notkun Symbicort er hafin. Eins og við á um önnur lyf til innöndunar getur komið fram óvæntur berkjukrampi með auknum öndunarerfiðleikum strax eftir innöndun skammts. Þá skal hætta meðferð með Symbicort, endurmeta meðferðina og veita annars konar meðferð ef nauðsyn krefur. Almenn áhrif geta komið fram við notkun hvaða barkstera til innöndunar sem er, sérstaklega þegar stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Þessi áhrif koma miklu síður fram við meðferð til innöndunar heldur en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg almenn áhrif eru m.a. bæling nýrnahettna, seinkun á vexti hjá börnum og unglingum, minnkuð steinefnaþéttni í beinum, drer og gláka. Mælt er með að fylgst sé reglulega með hæð barna sem fá langvarandi meðferð með barksterum til innöndunar. Ef hægist á vexti á að endurmeta meðferðina með það að markmiði að minnka skammtinn af barksterа til innöndunar. Meta skal vandlega ávinning af barksтera meðferð á móti hugsanlegri hættu á vaxtarbælingu. Auk þess skal meta hvort vísa eigi sjúklingnum til barnalæknis sem er sérfræðingur í öndunarsjúkdómum. Takmarkaðar upplýsingar úr langtíma rannsóknum gefa til kynna að flest börn og unglingar sem fá meðferð með budesonidi til innöndunar muni að lokum ná eðlilegri hæð sinni (target height) við fullorðinsaldur. Samt sem áður hefur sést að lítillega og tímabundið getur hægt á vexti í upphafi (um það bil 1 cm). Þetta kemur venjulega fram á fyrsta ári meðferðar. Hafa skal í huga hugsanleg áhrif á beinþéttni sérstaklega hjá sjúklingum sem nota stóra skammta í langan tíma og sem hafa aðra áhættuþætti fyrir beinþynningu. Langtíma rannsóknir á áhrifum budesonids til innöndunar hjá börnum sem fengu að meðaltali 400 míkrógrömm (mældur skammtur) á sólarhring og fullorðnum sem fengu 800 míkrógrömm (mældur skammtur) á sólarhring hafa ekki bent til neinna marktækra áhrifa á steinefnaþéttni beina. Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif Symbicort í stærri skömmtum. Ef minnsta ástæða er til að ætla að starfsemi nýrnahettna sé skert eftir fyrri meðferðir með stera til inntöku, skal gæta varúðar þegar skipt er í meðferð með Symbicort. Ávinningur meðferðar með budesonidi til innöndunar lágmarkar venjulega þörf á sterum til inntöku, en hjá sjúklingum sem eru að hætta að nota stera til inntöku getur hættan á skertri starfsemi nýrnahettna varað í töluverðan tíma. Sjúklingar sem áður hafa þurft á stórum skömmtum af barksterum í bráðatilvikum að halda eða fá meðferð með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar til langs tíma geta einnig verið í hættu. Hafa á í huga hugsanlega þörf á viðbótarmeðferð með barksterum til inntöku á álagstímum og í kringum fyrirfram ákveðnar skurðaðgerðir. Til þess að lágmarka hættu á candidasýkingu í munnkoki á að leiðbeina sjúklingum um að skola munn með vatni eftir innöndun viðhaldsskammtsins. Forðast á samhliða notkun með itraconazoli og ritonaviri eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir). Ef það er ekki mögulegt ætti tími á milli þess sem lyfin eru notuð að vera eins langur og unnt er. Gæta skal varúðar við notkun Symbicort handa sjúklingum með skjaldvakaóhóf, krómfíklaæxli (phaeochromocytoma), sykursýki, ómeðhöndlaða blóðkalíumlækkun, ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu, sjálfvakta neðanósæðarþröng (idiopathic subvalvular aortic stenosis), alvarlegan háþrýsting, slagæðagúlp eða aðra alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, eins og blóðþurrðarhjartasjúkdóm, hraðsláttartruflanir eða alvarlega hjartabilun. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með lengingu á QTc-bili. Formoterol getur valdið lengingu á QTc-bili. Endurmeta skal þörf og skammta af barksterum til innöndunar hjá sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla, sveppa- eða veirusýkingar í öndunarvegum. Hætta á alvarlegri blóðkalíumlækkun er hugsanleg eftir stóra skammta af beta2-örvum. Samhliða meðferð með beta2-örvum og lyfjum sem geta valdið blóðkalíumlækkun eða auka áhrif blóðkalíumlækkunar t.d. xantín-afleiður, sterar og þvagræsilyf geta aukið hugsanleg blóðkalíumlækkandi áhrif beta2-örva. Mælt er með að sérstakrar varúðar sé gætt við óstöðugan astma þegar notkun skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs er breytileg, við bráðan alvarlegan astma þar sem súrefnisskortur getur aukið hættuna og í öðrum tilvikum þegar líkur á aukaverkunum vegna blóðkalíumlækkunar eru auknar. Mælt er með eftirliti með kalíumgildum í sermi við þessar kringumstæður. Eins og við á um alla beta2-örva, ætti að hafa í huga að auka tíðni blóðsykursmælinga hjá sykursjúkum. Symbicort Turbuhaler inniheldur mjólkursykur (<1 mg/skammt). Þetta magn hefur venjulega ekki vandamál í för með sér hjá einstaklingum með mjólkursykursóþol. Hjálparefnið mjólkursykur inniheldur örlítið magn af mjólkurpróteinum sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Efni sem umbrotna fyrir tilstilli CYP P450 3A4 (t.d. itraconazol, ritonavir) torvelda umbrot budesonids. Samhliða notkun þessara öflugu hemla CYP P450 3A4 getur aukið plasmagildi budesonids. Forðast á samhliða notkun þessara lyfja nema því aðeins að ávinningurinn vegi þyngra en aukin hætta á almennum aukaverkunum. Beta-adrenvirkir blokkar geta dregið úr eða hamlað verkun formoterols. Því á ekki að nota Symbicort ásamt beta-adrenvirkum blokkum nema brýna nauðsyn beri til. Samhliða meðferð með kinidini, disopyramidi, procainamidi, fenotiazinum, andhistamínum (terfenadini), mónóaminoxidasahemlum og þríhringlaga þunglyndislyfjum getur valdið lengingu á QT-bili og aukið hættu á sleglasláttarglöpum. Auk þess geta L-Dópa, L-týroxín, oxýtósín og alkóhól skert þol hjartans gagnvart beta2-adrenvirkum lyfjum. Samhliða meðferð með mónóaminoxidasahemlum þar með töldum lyfjum með svipaða eiginleika eins og furazolidon og procarbazin getur framkallað háþrýsting. Aukin hætta er á hjartsláttartruflunum hjá sjúklingum sem fá samtímis svæfingu með halógeneruðum kolvetnum. Samhliða notkun annarra beta-adrenvirka lyfja getur haft samleggjandi verkun. Blóðkalíumlækkun getur aukið tilhneigingu til hjartsláttartruflana hjá sjúklingum sem fá meðferð með hjartaglýkósíðum. Ekki hefur orðið vart við milliverkanir budesonids og formoterols við önnur lyf sem notuð eru til meðferðar á astma. **Aukaverkanir:** Algengar: Hjartsláttarónot, candidasýkingar í munnkoki, höfuðverkur, skjálfti, væg erting í hálsi, hósti, hæsi. Sjaldgæfar: Hraðtaktur, ógleði, vöðvakrampar, sundl, æsingur, eirðarleysi, taugaveiklun, svefntruflanir, marblettir. Mjög sjaldgæfar: Hjartsláttartruflanir, t.d. gáttatif, ofanslegilshraðtaktur, aukaslagbil, brátt og síðkomið ofnæmi, svo sem útbrot, ofsakláði, kláði, húðbólga, ofsabjúgur og bráðaofnæmi, blóðkalíumlækkun, berkjukrampar. Koma örsjaldan fyrir: Hjartaöng, einkenni um almenn sykursteraáhrif t.d. bæling á nýrnahettum, minnkaður vöxtur, minnkuð beinþéttni, drer á auga, gláka, blóðsykurshækkun, truflanir á bragðskyni, þunglyndi, hegðunartruflanir, breytingar á blóðþrýstingi. Maí 2008.

Pakkningar og verð: Symbicort Turbuhaler: Innöndunarduft 320 míkrógrömm/9 míkrógrömm/skammt, 60 skammtar: 10.470 kr. **Afgreiðslumáti: R. Greiðsluþátttaka: B.** Maí 2008.

Markaðleyfishafi: AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmörk. **Umboð á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, Garðabæ. ***Sjá nánari upplýsingar í Sérlyfjaskrá á vef lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is.***

FORTE

Symbicort budesonide/formoterol

CIALIS. Lilly ICOS Limited. CIALIS (tadalafil) filmuhúðaðar töflur: 10 mg, 20 mg. G04BE08
Ábendingar: Til meðferðar við ristruflunum. Til þess að CIALIS verki þarf kynferðislega örvun að koma til. CIALIS er ekki ætlað konum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Til inntöku. **Fullorðnir karlar:** Ráðlagður skammtur er 10 mg sem tekinn er fyrir væntanlegar samfarir og án tillits til máltíða. Þeir sjúklingar sem ekki fá viðunandi verkun af tadalafil 10 mg, geta reynt að taka 20 mg. Taka skal lyfið minnst 30 mínútum fyrir samfarir. Hámarksskammtatíðni er einu sinni á sólarhring. Tadalafil 10 mg og 20 mg er ætlað til notkunar fyrir væntanlegt kynlíf og ekki er mælt með samfelldri daglegri notkun. **Aldraðir karlar:** Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða sjúklinga. **Karlar með skerta nýrnastarfsemi:** Ekki er þörf á skammtabreytingu fyrir sjúklinga með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi eru 10 mg hæsti ráðlagður skammtur. **Karlar með skerta lifrarstarfsemi:** Ráðlagður skammtur af CIALIS er 10 mg sem tekinn er fyrir væntanlegar samfarir og án tillits til máltíða. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi CIALIS fyrir sjúklinga með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pluch Class C); ef lyfinu er ávísað skal læknirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta af tadalafil en 10 mg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. **Karlar með sykursýki:** Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir sjúklinga með sykursýki. **Börn og unglingar:** CIALIS skal ekki gefið einstaklingum yngri en 18 ára. **Frábendingar:** Tadalafil jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Talið er að það stafi af samanlögðum áhrifum nítrata og tadalafils á nitur oxíð/cGMP ferilinn. Þess vegna má ekki nota CIALIS samhliða neinni tegund lífrænna nítrata. Lyf til meðferðar á óviðunandi stinningu getnaðarlims, þar með talið CIALIS, á ekki að gefa körlum með hjartasjúkdóm sem ráðið er frá því að stunda kynlíf. Læknar skulu íhuga þá áhættu sem er af kynlífi fyrir sjúklinga með undirliggjandi hjartasjúkdóm. Eftirtaldir sjúklingahópar með hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum og eru þessir sjúkdómar því frábending fyrir notkun tadalafils: sjúklingar sem höfðu fengið hjartadrep á síðustu 90 dögum, sjúklingar með hvikula hjartaöng eða hjartaöng við iðkun kynlífs, sjúklingar með hjartabilun af gráðu 2 eða hærri samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association) á síðustu 6 mánuðum, sjúklingar með takttruflanir sem hafa ekki svarað meðferð, lágþrýsting (< 90/50 mm Hg), eða lágþrýsting sem hefur ekki svarað meðferð, sjúklingar sem fengið hafa heilablóðfall á síðustu 6 mánuðum. CIALIS skal ekki gefið sjúklingum með ofnæmi fyrir tadalafil eða einhverju hjálparefnanna. **Varúð:** Kanna skal sjúkdómssögu og rannsókn gerð til greiningar á hvort um ristruflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins. Áður en einhver meðferð við ristruflunum hefst skal læknirinn rannsaka ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar sem nokkur áhætta er fyrir hendi hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Tadalafil hefur æðavíkkandi eiginleika, sem valda vægri og tímabundinni lækkun blóðþrýstings og auka því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar, þar með talið hjartadrep, skyndilegur hjartadauði, hvikul hjartaöng, sleglataktruflanir, heilablóðföll, skammvinn blóðþurrðarköst, brjóstverkir, hjartsláttarónot og hraðataktur hafa komið fram eftir markaðssetningu og/eða í klínískum rannsóknum. Flestir sjúklingar sem fengu slík einkenni höfðu sögu um áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Hins vegar er ekki unnt að ákveða með vissu hvort þessi tilvik tengjast beint þessum áhættuþáttum, CIALIS, stundun kynlífs eða blöndu þessara eða annarra þátta. Ekki er mælt með notkun hemla fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) hjá sjúklingum með sögu um framlægan blóðþurrðar augntaugakvilla án slagæðabólgu (NAION). Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um öryggi CIALIS hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C); ef lyfinu er ávísað skal læknirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Sjúklingar sem fá stinningu sem varir í 4 tíma eða meira skal ráðlagt að leita samstundis eftir aðstoð læknis. Sé langvinn stinning ekki meðhöndluð strax, geta vefir í getnaðarlim skemmst, sem getur valdið varanlegu getuleysi. Lyf til meðhöndlunar við ristruflunum, þar með talið CIALIS, skulu notuð með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu getnaðarlims (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði). Við mat á ristruflunum skal einnig kannað hvort undirliggjandi sjúkdómar gætu verið orsakavaldur og veita síðan viðeigandi meðferð eftir sjúkdómsgreiningu. Ekki er vitað hvort CIALIS er virkt hjá sjúklingum með mænuskaða og hjá sjúklingum sem hafa gengist undir grindarholsskurðaðgerð eða algert brottnám blöðruhálskirtils án þess að reynt væri að hlífa taugum. CIALIS skal ekki gefið sjúklingum með arfgengt galaktósaóþol, skort á Lapp laktasa eða skert frásog á glúkósa-galaktósa. Samhliða gjöf CIALIS hjá sjúklingum sem taka alfa(1) blokka, svo sem doxazósín getur valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum. Því er ekki mælt með að gefa tadalafil samhliða alfa blokkum. CIALIS skal gefið með varúð sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla (ritonavir, saquinavir, ketókonazól, itracónazól og erýtrómýcín) því dæmi eru um aukið tadalafil álag (AUC) þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Ekki hafa verið rannsökuð áhrif og öryggi þess að nota CIALIS samhliða öðrum meðferðum við ristruflunum. Því er ekki mælt með slíkri samhliða meðferð. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla: Talið er að CIALIS hafi hverfandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima í lyfleysu og tadalafil örmum klínískra rannsókna hafi verið svipuð, skulu sjúklingar vera meðvitandi um hvernig CIALIS verkar á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum. **Milliverkanir:** Rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með 10 og/eða 20 mg af tadalafil eins og fram kemur hér fyrir neðan. Í þeim rannsóknum á milliverkunum sem fóru eingöngu fram með 10 mg af tadalafil, er ekki unnt að útiloka milliverkanir með hærri skömmtum. ***Áhrif annarra lyfja á tadalafil:*** Umbrot tadalafils fara aðallega fram fyrir áhrif CYP3A4. Ketókónazól (200 mg daglega) er sértækur CYP3A4 hemill sem tvöfaldaði álag (AUC) tadalafils (10 mg) og jók C_{max} um 15% samanborið við AUC og C_{max} þegar tadalafil var gefið eitt sér. Ketókónazól (400 mg daglega) fjórfaldaði álag (AUC) tadalafils (20 mg) og jók C_{max} um 22%. Ritonavir (200 mg skammtur gefinn tvisvar á dag), sem er próteasa hemill sem hemur CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, tvöfaldaði álag (AUC) tadalafils en hafði engin áhrif á C_{max}. Þrátt fyrir að sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafi ekki farið fram, er mælt með að aðrir próteasa hemlar, svo sem saquinavir og aðrir CYP3A4 hemlar, eins og erýtrómýcin, klaritrómýcin og itrakónazól, greipaldinsafi séu gefnir samhliða með varúð því líklegt er að þeir auki þéttni tadalafils í plasma. Þar af leiðandi gæti tíðni aukaverkana aukist. Hlutverk flutningspróteina (til dæmis p-glýkóprótein) við útskilnað tadalafils er ópekkt. Milliverkanir við lyf sem hafa áhrif á flutningsprótein er því möguleg. Rifampicín sem örvar CYP3A4 lækkar AUC tadalafils um 88%, samanborið við AUC þegar tadalafil er gefið eitt sér (10 mg skammtur). Búast má við að samhliða gjöf annarra lyfja sem örva CYP3A4 eins og fenóbarbital, fenýtóín eða karbamazepín muni einnig draga úr aðgengi tadalafils. ***Áhrif tadalafils á önnur lyf:*** Tadalafil (10 og 20 mg) jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Því má ekki gefa CIALIS samhliða neinum lífrænum nítrötum. Niðurstöður klínískrar rannsóknar þar sem 150 einstaklingar fengu tadalafil 20 mg daglega í 7 daga og 0,4 mg nítróglýcerín undir tungu á ýmsum tímum, staðfesta að milliverkunin varði í meira en 24 tíma og ekki varð vart við þessa milliverkun 48 tímum eftir töku síðasta tadalafil skammts. Þegar gjöf nítrata er talin nauðsynleg við aðstæður sem eru lífshættulegar fyrir sjúkling sem hefur fengið CIALIS ávísað, skulu minnst 48 tímar vera liðnir frá síðasta CIALIS skammti áður en gjöf nítrata er íhuguð. Við þessar kringumstæður, ætti eingöngu að gefa nítröt undir eftirliti læknis með viðeigandi vöktun á blóðþrýstingi. Ekki er talið að tadalafil hafi klínísk áhrif til hömlunar eða aukningar á útskilnaði lyfja sem eru umbrotin af CYP450 samsætuformum. Rannsóknir hafa staðfest að tadalafil hvorki hemur né örvar CYP450 samsætuform, þar með talin CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19. Tadalafil (10 og 20 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á AUC S-warfaríns, eða R-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) og tadalafil hafði engin áhrif á lengingu prótrombíntíma sem warfarín veldur. Tadalafil (10 og 20 mg) hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma sem acetýlsalicýlsýra veldur. Í lyfjafræðirannsóknum á lyfhrifum var kannað hvort tadalafil yki blóðþrýstingslækkandi áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja. Helstu flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja voru rannsakaðir þar með taldir kalsíumgangalokar (amlódipín), ACE (angiotensin converting enzyme) hemlar (enalapríl), beta-adrenvirkir viðtakablokkar (metóprólól), tíazíð þvagræsilyf (bendroflúazíð), og angiotensín II viðtakablokkar (ýmsar tegundir og skammtar, einir sér eða samhliða með tíazíðum



Spiriva Respimat 2,5 míkrógrömm, innöndunarlausn, R03B B04

Virk innihaldsefni og styrkleikar: Hver gefin úðun er 2,5 míkrógrömm tíótrópíum (2 úðanir eru einn lyfjaskammtur), sem samsvarar 3,124 míkrógrömmum af tíótrópíum einhýdrati. **Ábendingar:**Tíótrópíum er ætlað sem berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferð til að lina einkenni hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu(COPD). **Skammtar og lyfjagjöf:** Lyfið er eingöngu ætlað til innöndunar. Rörlykjuna má aðeins setja í og nota með Respimat innöndunartæki.Tvær úðanir úr Respimat innöndunartæki jafngilda einum lyfjaskammti. Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 5 míkrógrömm af tíótrópíum, gefið með tveimur úðunum úr Respimat innöndunartækinu, einu sinni á sólarhring, alltaf á sama tíma sólarhringsins. Ekki má nota stærri skammta en ráðlagðir eru. **Sérstakir hópar:** Aldraðir sjúklingar geta notað tíótrópíumbrómíð í ráðlögðum skömmtum.Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi mega nota tíótrópíumbrómíð í ráðlögðum skömmtum.Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi mega nota tíótrópíumbrómíð í ráðlögðum skömmtum. **Börn:** Ekki er mælt með notkun Spiriva Respimat fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Til að tryggja rétta lyfjagjöf skal læknir eða faglærður heilbrigðisstarfsmaður sýna sjúklingi hvernig nota eigi úðatækið. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Tíótrópíumbrómíð, sem er berkjuvíkkandi lyf, gefið sem viðhaldsmeðferð einu sinni á sólarhring, á ekki að nota sem upphafsmeðferð við bráðum berkjukrampa, þ.e. bráðameðferð. Bráðaofnæmi getur komið fram eftir gjöf tíótrópíumbrómíðs innöndunarlausnar.Vegna andkólínvirkrar verkunar tíótrópíumbrómíðs á að nota það með varúð hjá sjúklingum með þrönghornsgláku, blöðruhálskirtilsstækkun eða þrengsli í blöðruhálsi.Innöndunarlyf geta valdið innöndunartengdum berkjukrampa. Þar sem plasmaþéttni hækkar við skerta nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 ml/mín.) á aðeins að nota tíótrópíumbrómíð ef ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta. Engin reynsla er af langtímanotkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar skulu áminntir um að varast að úðinn berist í augu. Þeim skal sagt að það geti valdið þrönghornsgláku eða því að hún versni, valdið verk eða óþægindum í auga, tímabundinni þokusýn, áru umhverfis ljós (visual halos) eða litmengun sjónar (coloured images) í tengslum við roða í augum vegna tárubólgu eða bjúgs á glæru. Ef eitthvert sambland þessara augneinkenna kemur fram, eiga sjúklingar að hætta notkun tíótrópíumbrómíðs og hafa strax samband við augnlækni.Munnþurrkur, sem hefur komið fram við notkun andkólínvirkra lyfja, getur tengst tannskemmdum sé hann langvarandi.Tíótrópíumbrómíð á ekki að nota oftar en einu sinni á sólarhring. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Þrátt fyrir að engar formlegar milliverkanarannsóknir hafi verið gerðar hefur tíótrópíumbrómíð innöndunarlausn verið notað samtímis öðrum lyfjum án klínískra vísbendinga um milliverkanir. Meðal þessara lyfja eru berkjuvíkkandi lyf með adrenhermandi verkun, metýlxantín og sterar til inntöku og innöndunar, sem almennt eru notuð í meðferð við langvinnri lungnateppu.Samtímis notkun tíótrópíumbrómíðs og annarra andkólínvirkra lyfja hefur ekki verið rannsökuð og er því ekki ráðlögð. **Meðganga og brjóstagjöf:** Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun tíópróþíumbrómíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi sem tengjast eituráhrifum á móður. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Því skal einungis nota Spiriva Respimat á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.Ekki er vitað hvort tíótrópíumbrómíð skilst út í brjóstamjólk. Þrátt fyrir að rannsóknir á nagdýrum sýni að tíótrópíumbrómíð berst aðeins í litlu magni í brjóstamjólk, er ekki mælt með notkun Spiriva Respimat á meðan barn er haft á brjósti. **Aukaverkanir: Almenn lýsing:** Margar af skráðum aukaverkunum má tengja andkólínvirkum eiginleikum tíótrópíumbrómíðs. Í klínískum samanburðarrannsóknum, sem náðu yfir eitt ár og þrjá mánuði á 849 sjúklingum sem fengu tíótrópíumbrómíð, var algengasta aukaverkunin munnþurrkur, sem kom fram hjá um það bil 6% sjúklinganna. **Upplsingar einkennandi fyrir einstakar alvarlegar og/eða algengar aukaverkanir:** Algengasta aukaverkunin vegna andkólínvirkra áhrifa, sem greint var frá hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu, var munnþurrkur. Munnþurrkur var vægur í flestum tilvikum. Almennt kom munnþurrkur fram í 3. til 5. viku. Munnþurrkur hvarf venjulega hjá sjúklingum við áframhaldandi tíótrópíumbrómíðmeðferð, en leiddi til þess að 2 af 849 sjúklingum (0,2 % af meðhöndluðum sjúklingum) hættu í klínísku rannsóknunum sem stóðu í eitt ár og þrjá mánuði. Alvarlegar aukaverkanir, sem tengjast andkólínvirkum áhrifum, eru hægðatregða og þrengingar í þörmum, þar með talið þarmalömun og þvagteppa, þrátt fyrir að engin þessara aukaverkana hafi verið tilkynnt í tengslum við rannsóknir á tíótrópíum Respimat. **Lyfjafræðileg flokkun aukaverkanir:** Utansemjuhluti sjálfvirka taugakerfisins (parasympathetic nervous system) stjórnar ýmsum líffærakerfum og starfsemi þeirra, því geta lyf með andkólínvirka verkun haft áhrif þar á. Hugsanlegar aukaverkanir sem rekja má til almennra andkólínvirkra áhrifa eru meðal annars munnþurrkur, þurrkur í hálsi, hraðtaktur, þokusýn, aukinn augnþrýstingur, gláka, erfiðleikar við þvaglát, þvagteppa og hægðatregða. Tíðni munnþurrks og hægðatregðu getur aukist með aldri. Eins og við á um öll lyf til innöndunar, getur tíótrópíumbrómíð valdið berkjukrampa af völdum innöndunarinnar. Auk þess hefur komið fram staðbundin erting í efri hluta öndunarfæra hjá sjúklingum sem fengu tíótrópíumbrómíð. **Ofskömmtun:** Stórir skammtar af tíótrópíumbrómíði geta valdið einkennum andkólínvirkra áhrifa. Þó komu engar almennar aukaverkanir fram vegna andkólínvirkra áhrifa hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir innöndun á einum skammti af allt að 340 míkrógrömmum af tíótrópíumbrómíði.Auk þess komu engar aukaverkanir fram, sem skipta máli, fyrir utan munnþurrk/þurran háls og þurra nefslímhúð, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 40 míkrógrömm af tíótrópíumlausn til innöndunar á dag í 14 daga, að undantekinni áberandi minnkun á munnvatnsflæði frá og með sjöunda degi. Í fjórum langtíma-rannsóknum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu, sem fengu 10 míkrógramma dagsskammt af tíótrópíumlausn til innöndunar í 4-48 vikur, komu engar marktækar aukaverkanir fram.Bráð eiturverkun vegna inntöku tíótrópíumlausnar úr rörlykjunni af vangá er ólíkleg þar sem aðgengi er lítið eftir inntöku. **Greiðslufyrirkomulag:** B. **Pakkningar og verð:** 1. mars 2008: Spiriva Respimat 2,5 míkrógrömm, innöndunarlausn; 60 úðanir (samsvarar 30 lyfjaskömmtum): 4494 kr. **Handhafi markaðsleyfis:** Boehringer Ingelheim Danmörku A/S, Strødamvej 52, 2100 København Ø. Markaðssett í samstarfi við: Pfizer ApS, Danmörku, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup. **Umboð á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, Garðabæ. **Nánari upplýsingar er að finna í Sérlyfjaskrá.**

Heimildir: 1) Lange P et al. Medicinsk Kompendium 2004;1331. **2)** Newman SP et al. Use of Gamma Scintigraphy to Evaluate the Performance of New Inhalers Journal of Aerosol Medicine 1999; 12 (supplement 1): S25-31. **3)** Pitcairn G. et al. Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lungs by Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler® Dry Powder Inhaler. Journal of Aerosol Medicine 2005; 18: 264-272.

Pfizer

Boehringer Ingelheim

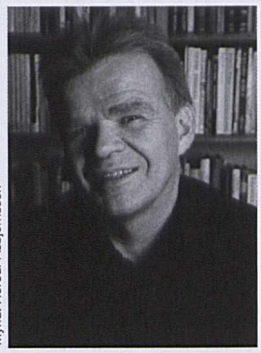
Lanzo **A02BC03** **RE**

Wyeth AB, Lansóprazól 15 mg eða 30 mg. Sýruþolin munndreifitafla. **Ábendingar:** Meðferð við skeifugarnar- og magasári. Meðferð við bólgu í vélinda vegna bakflæðis. Fyrirbyggjandi meðferð við bólgu í vélinda vegna bakflæðis. Upprætingarmeðferð við Helicobacter pylori (H. pylori), gefið samhliða viðeigandi sýklalyfjameðferð við sárum sem tengjast sýkingu af völdum H.pylori. Meðferð við góðkynja maga- og skeifugarnarsárum sem tengjast notkun á bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hjá sjúklingum sem þurfa viðvarandi meðferð með slíkum lyfjum. Fyrirbyggjandi meðferð við maga- og skeifugarnarsárum sem tengjast notkun á bólgueyðandi gigtarlyfjum hjá sjúklingum í áhættuhópi sem þurfa viðvarandi meðferð með slíkum lyfjum. Einkennameðferð við vélindabakflæði. Meðferð við Zollinger-Ellison heilkenni. **Skammtar og lyfjagjöf:** Til þess að ná hámarksverkun ber að taka Lanzo að morgni, einu sinni á dag, nema þegar það er notað til að uppræta H. pylori, en þá ber að taka lyfið tvisvar á dag, einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi. Taka ber Lanzo að minnsta kosti 30 mínútum fyrir mat. Lanzo er með jarðarberjabragði. Leggja skal töfluna á tunguna og sjúga hana varlega. Taflan leysist hratt sundur í munninum og gefur frá sér sýruþolin örkyrni sem sjúklingurinn kyngir með munnvatni sínu. Að öðrum kosti má kyngja töflunni heilli með glasi af vatni. Munndreifitöflurnar má leysa sundur í smáskammti af vatni og gefa þær um magaslöngu gegnum nös eða með munnsprautu. ***Skeifugarnarsár:*** Ráðlagður skammtur er 30 mg einu sinni á dag í 2 vikur. Hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa náð fullum bata innan þess tíma er lyfjagjöf haldið áfram í tvær vikur til viðbótar með sama skammti. ***Magasár:*** Ráðlagður skammtur er 30 mg einu sinni á dag í 4 vikur. Sárið læknast venjulega innan fjögurra vikna, en hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa náð fullum bata innan þess tíma má halda lyfjagjöf áfram í fjórar vikur til viðbótar með sama skammti. ***Bólga í vélinda vegna bakflæðis***: Ráðlagður skammtur er 30 mg einu sinni á dag í 4 vikur. Hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa náð fullum bata innan þess tíma má halda áfram í fjórar vikur til viðbótar með sama skammti. ***Fyrirbyggjandi meðferð við bólgu í vélinda vegna bakflæðis:*** 15 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 30 mg á dag eftir þörfum. ***Upprætingarmeðferð við Helicobacter pylori:*** Við val á viðeigandi samsettri meðferð ber að taka tillit til opinberra leiðbeininga á hverjum stað hvað varðar ónæmi bakteríu, meðferðarlengd, (oftast 7 dagar en stundum allt að 14 dagar), og viðeigandi notkun á sýklalyfjum. Ráðlagður skammtur er 30 mg af Lanzo tvisvar á dag í 7 daga samhliða öðrum af tveimur eftirfarandi valkostum:klaritrómýcín 250-500 mg tvisvar á dag + amoxicillín 1 g tvisvar á dagklaritrómýcín 250 mg tvisvar á dag + metrónídazól 400-500 mg tvisvar á dag. ***Meðferð við góðkynja maga- og skeifugarnarsárum sem tengjast notkun á bólgueyðandi gigtarlyfjum hjá sjúklingum sem þurfa viðvarandi meðferð með slíkum lyfjum:*** 30 mg einu sinni á dag í 4 vikur. Hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa náð fullum bata má halda meðferð áfram í fjórar vikur til viðbótar. Fyrir sjúklinga sem eru í áhættuhópi, eða með sár sem erfitt er að græða, ætti að öllum líkindum að beita lengri meðferðarlotu og/eða stærri skammti. ***Fyrirbyggjandi meðferð við maga- og skeifugarnarsárum sem tengjast notkun á bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hjá sjúklingum í áhættuhópi (t.d. > 65 ára aldri eða með sögu um maga- eða skeifugarnarsár) sem þurfa viðvarandi meðferð með slíkum lyfjum:*** 15 mg einu sinni á dag. Ef meðferð bregst skal nota 30 mg skammt einu sinni á dag. ***Einkennameðferð við vélindabakflæði:*** Ráðlagður skammtur er 15 mg eða 30 mg á dag. Hratt gengur draga úr einkennum. Íhuga ber að aðlaga skammtinn fyrir hvern og einn. Ef ekki tekst að ráða bót á einkennum innan fjögurra vikna með 30 mg dagskammti er mælt með frekari rannsóknum. ***Meðferð við Zollinger-Ellison heilkenni:*** Ráðlagður upphafsskammtur er 60 mg einu sinni á dag. Aðlaga ber skammtinn fyrir hvern og einn og halda meðferð áfram svo lengi sem nauðsyn krefur. Notaðir hafa verið dagskammtar allt upp í 180 mg. Fari nauðsynlegur dagskammtur yfir 120 mg ber að gefa hann í tveimur aðskildum skömmtum. Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi: Engin þörf er á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklinga með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm ber að hafa undir reglulegu eftirliti og mælt er með að minnka dagskammtinn um 50%. Aldraðir:Vegna minnkaðrar úthreinsunar á lansóprazóli hjá öldruðum kann að vera nauðsynlegt að aðlaga skammtinn eftir þörfum hvers og eins. Ekki ber að nota stærri dagskammt en 30 mg fyrir aldraða, nema klínískar ábendingar séu knýjandi. **Frábendingar:** Ekki skal gefa lansóprazól með atazanavíri. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Eins og á við um aðrar sárameðferðir ber að útiloka möguleikann á illkynja magaæxli þegar magasár er meðhöndlað með lansóprazóli, því að lansóprazól getur falið einkennin og tafið sjúkdómsgreiningu. Skert lifrarstarfsemi. Meðferð með lansóprazóli getur leitt til örlítið aukinnar hættu á sýkingum í meltingarveginum, t.d. af völdum Salmonella og Campylobacter vegna hugsanlegrar hækkunar á sýrustigi. Hjá sjúklingum sem eiga við maga- og skeifugarnarsár að stríða ber að skoða hvort orsökin geti verið sýking af völdum H. pylori. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um ristilbólgutilvik hjá sjúklingum sem taka lansóprazól. Ef fram kemur alvarlegur og/eða þrálátur niðurgangur ber því að íhuga að hætta meðferð. Fyrirbyggjandi meðferð við ætisáramyndun hjá sjúklingum sem þurfa viðvarandi meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum skal takmarka við sjúklinga í mikilli áhættu (t.d. fyrri blæðing, rof eða sár í meltingarvegi, hár aldur, samhliða notkun á lyfjum sem vitað er að auki líkur á aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar [t.d. barksterar eða blóðþynningarlyf], annar alvarlegur þáttur sem stuðlar að sama sjúkdómi eða langvarandi notkun á þeim hámarksskömmtum sem mælt er með að nota af bólgueyðandi verkjalyfjum). Þar sem Lanzo inniheldur laktósa ættu sjúklingar með mjög sjaldgæf erfðavandamál sem felast í óþoli gegn galaktósa, skorti á Lapp-laktasa eða vanfrásogi glúkósa-galaktósa ekki að taka lyfið. Lyfið inniheldur aspartam sem umbrotnar í fenýlalanín og getur því reynst sjúklingum með felýlketonúríu skaðlegt. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Ekki ber að gefa lansóprazól samhliða atazanavíri. Frásog ketókónazóls og ítrakónazóls úr meltingarveginum eykst þegar fyrir hendi er magasýra. Lansóprazólgjöf getur leitt til þess að þéttni ketókónazóls og ítrakónazóls verði ekki nægileg til þess að ná fram meðferðaráhrifum og því ber að forðast þessa samsetningu. Samhliða gjöf lansóprazóls og digoxíns getur leitt til aukinna mæligilda digoxíns í plasma. Því ber að fylgjast með plasmagildum digoxíns, og aðlaga skammtinn af digoxíni ef nauðsyn krefur, bæði við upphaf og lok meðferðar með lansóprazóli. Lansóprazól getur aukið plasmaþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar lansóprazól er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms og hafa þröngt læknigalegt svið.Samhliða gjöf lansóprazóls eykur plasmaþéttni takrólímus (CYP3A og P-gp hvarfefni). Útsetning fyrir lansóprazóli jók meðalútsetningu fyrir takrólímus um allt að 81%. Ráðlagt er að fylgjast með plasmaþéttni takrólímus þegar samhliða meðferð með lansóprazóli er hafin eða stöðvuð. Lansóprazól hefur reynst hefta flutningspróteinið P-glýkóprótein (P-gp) in vitro. Ekki er vitað hvort þetta er mikilvægt í klínísku tilliti. Rétt er að íhuga skammtaminnkun þegar lansóprazól er gefið samhliða CYP2C19-hemlinum flúvoxamíni. Rannsókn hefur sýnt að plasmaþéttni lansóprazóls aukist allt að fjórfalt. Lyf sem framkalla ensímin CYP2C19 og CYP3A4, á borð við rífampicín og Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), geta minnkað plasmaþéttni lansóprazóls umtalsvert. Súkralfat/sýrubindandi lyf geta minnkað aðgengi lansóprazóls. Því ber að taka lansóprazól að minnsta kosti 1 klst. eftir að þessi lyf eru tekin. Ekki hefur verið sýnt fram á neinar klínískt marktækar milliverkanir lansóprazóls við bólgueyðandi gigtarlyf, en engar formlegar milliverkunarrannsóknir hafa verið gerðar. **Meðganga og brjóstagjöf: Meðganga:** Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun lansóprazóls á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Ekki mælt með að nota lansóprazól á meðgöngu. **Brjóstagjöf:** Ekki er vitað hvort lansóprazól skilst út í brjóstamjólk kvenna. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós útskilnað lansóprazóls í mjólk. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla: Aukaverkanir á borð við sundl, svima, sjóntruflanir og svefnhöfga geta komi fram.Við þær aðstæður getur viðbragðshæfni minnkað. **Aukaverkanir:** *Algengar (>1/100):*Höfuðverkur, sundl. Velgja, niðurgangur, magaverkur, hægðatregða, uppköst, vindgangur, þurrkur í munni eða kverkum. Aukin mæligildi lifrarensíma. Ofsakláði, kláði, útbrot. Þreyta. *Sjaldgæfar (1/100 – 1/1000):* Blóðflagnafæð, rauðkyrningager, hvítfrumnafæð. Þunglyndi. Líðverkir. Bjúgur. *Mjög sjaldgæfar (1/1000-1/10.000):* Blóðleysi. Svefnleysi, ofskynjanir, ringlun. Eirðarleysi, svimi, húðskynstruflanir, svefnhöfgi, skjálfti. Sjóntruflanir. Tungubólga, hvítsveppasýking í vélinda, brisbólga, bragðskynstruflanir. Lifrarbólga, gula. Depilblæðingar, purpuri, hárlos, regnbogaroðaþot, ljósnæmi. Millivefsbólga í nýrum. Brjóstastækkun hjá karlmönnum. Hiti, ofsvitnun, ofnæmisbjúgur, lystarleysi, getuleysi. *Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000):* Kyrninganhrap, blóðfrumnafæð. Ristilbólga, munnbólga. Steven-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (Lyell's heilkenni). Bráðaofnæmislost. Aukin mæligildi kólesteróls og þríglýseríða, natríumlækkun í blóði. **Dagsetning endurskoðunar textans: 12.desember 2007.** Pakkningar og verð 1.júní 2008: Lanzo 15 mg: 14 stk. 1786 kr., 98 stk. 9330 kr.. Lanzo 30 mg: 14 stk. 3068 kr., 56 stk. 9391 kr., 98 stk. 15385 kr..

icepharma

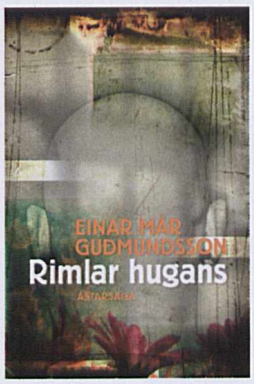
Wyeth

Ingibjörg Sólrún gengur í NATO. Um kímnigáfu, þjóðerni og hernað



Mynd: Hörður Ásbjörnsson

Einar Már Guðmundsson



Einar Már Guðmundsson (1954) er löngu landsþekkt skáld. Bækur hans eru m.a.: **Er nokkur í kórónafötum hér inni?** (1980), **Riddarar hringstigans** (1982), **Fólkið í steininum** (1992), **Englar alheimsins** (1993), **Fótspor á himnum** (1997), **Draumar á jörðu** (2000), **Bítlaávarpið** (2004) og **Rimlar hugans** (2007). Hann skrifaði handrit að kvikmyndunum **Börn náttúrunnar** og **Englar alheimsins** ásamt Friðriki Þór Friðrikssyni. Einar Már hefur fengið fjölmargar viðurkenningar fyrir ritstörf sín, verið margtilnefndur til Íslensku bókmenntaverðlaunanna og fékk Bókmenntaverðlaun Norðurlandaráðs fyrir **Engla alheimsins** árið 1995. Bækur hans hafa verið þýddar á fjölmörg tungumál um allan heim.

Ég las eitt sinn úr verkum mínum á Englandi. Að upplestri loknum reis kona úr sæti sínu og sagði: "You seem to have a very English sense of humour." Konan var að hrósa mér. Þegar Englendingar tala um enskt skopskyn meina þeir gott skopskyn. Samt sýnir þetta hrokann, hvernig hann er vaxinn inn í tungumálið, þegar hin fornu stórveldi telja jafnvel kímnigáfuna séreign sína.

Í annað sinn las ég upp fyrir Zulumenn í borginni Durban í Suður-Afríku. Ég las upp á ensku og allt var um leið þýtt yfir á tungumál þeirra. Zulumennirnir hlógu að öllu sem ég sagði, hvort sem þeim þótti ég svona spaugilegur eða fyndinn, en enginn þeirra sagði: "You seem to have a very Zulu sense of humour."

Við búum á hnetti. Hann er einsog kúla í laginu. Þess vegna er engin miðja. Miðjan er undir iljum sérhvers jarðarbúa. Því segi ég: Ekki tala um stórar þjóðir og litlar þjóðir, útkjálka, heimshorn og jaðra. Ef þessari eðlilegu landafræði væri fylgt byggjum við í betri heimi og þá væru voldugar og vanmáttugar þjóðir ekki til. Þá væri engin ástæða til að ráðast inn í lönd og slá eign sinni á olíulindir og önnur náttúrugæði.

Við notum tvö orðatiltæki sem í fljótu bragði virðast stangast á. Annað segir: Heimskur er sá sem heima situr, en hitt er Heima er best. Þetta þýðir í rauninni að við eigum að fara burt og koma svo aftur, eða með öðrum orðum: Við eigum að vera opin fyrir heiminum en rækta okkar eigin garð. Þannig kemur heimurinn til okkar og við til hans.

Margir líta svo á að alþjóðavæðingin hafi fokkað þessu upp, að menn séu hvorki heima hjá sér né að heiman, en í gegnum tíðina höfum við litið svo á að við eigum að vera sjálfstæð en í stöðugum samskiptum við umheiminn. Nú virðist hins vegar sjálfstæðið hætt að skipta máli af því að það sé hvort eð er horfið.

Bjartur í Sumarhúsum sagði að sjálfstæði væri betra en kjöt. Því virðist nútíminn algjörlega ósammála. Nú má nánast gefa allt fyrir ódýrar matvörur þó flestir virðist hafa nóg að éta að því er best verður séð í hjáveituaðgerðum og öðru. Aumingja krónan, hún er einsog Bjartur í Sumarhúsum, nema ekki jafnstolt, og erfitt um að segja hver sé Rauðsmýrarmaddaman, seðlabankastjóri eða evruspekingarnir.

Hugmyndir Fjölnismanna og Jóns Sigurðssonar, innblásnar af þýsku rómantíkinni og frönsku byltingunni, hafa ekkert gildi lengur ef við getum étið á okkur gat af innfluttu svínakjöti og þegið um leið reglugerðir um allt milli himins og jarðar. Þetta er veruleikinn, en spurningin er, hvað finnst okkur um hann? Hver er við völd? Er það feiti þjónninn eða barði þrællinn?

Ég sá heimildarmynd um Almeria-svæðið á Suður-Spáni. Þar er framleiddur þriðjungur af vetrarneyslu Evrópubúa á grænmeti og ávöxtum. Í endalausri þyrpingu gróðurhúsa vinna 80.000 innflytjendur í andrúmslofti sem búið er að eyðileggja með skordýraeitri. Innflytendurnir eru á skítakaupi og eru margir orðnir vitskertir út af aðbúnaðinum. Þetta er ekkert annað en þrælahald þó það heiti eitthvað annað. Þetta er ein skýringin á því hvernig hægt er að halda matvælaverði niðri í Evrópu og sá kraumandi pottur sem margir Íslendingar vilja svo ólmir komast í og bera einmitt fyrir sig þetta, matvælaverðið.

Nú þegar orkukreppan er skollin á með tilheyrandi bensínhækkunum, skiptir þá ekki einmitt máli að geta framleitt sín eigin matvæli, að rækta sinn garð? Tahítíbúar lögðu niður kornrækt til að fá ódýrt korn frá Bandaríkjunum. Nú hefur kornið hækkað en engin kornrækt á Tahítí. Því segi ég: Byrjum að taka til heima hjá okkur. Lækkum raforkuverð til gróðurhúsabænda og virkjum líka orkuna sem í okkur býr. Hugsum um gæðin, ekki bara magnið. Tökum til. Við getum ekki gefið það af okkur sem við höfum ekki öðlast sjálf.

Í heimildamyndinni um Almeria-svæðið var nefnilega ekki síður fróðlegt að heyra eigendur búgarðanna réttlæta athafnir sínar. Jú, sögðu þeir, þeir voru í samkeppni á markaði og kepptu við markaði þar sem enn meira þrælahald tíðkaðist, í Mið-Ameríku og Afríku. Þetta eru nákvæmlega sömu röksemdirnar og fulltrúar íslenska kvótakerfisins nota þegar heilu byggðalögin eru skilin eftir tómhent.

Eða einsog segir í ljóðinu: Hinn frjálsi maður er ekki lengur veginn með vopnum, ekki höggvinn í herðar niður eða brenndur á báli. Þess í stað er honum svipt burt með snyrtilegri reglugerð og málinu skotið til markaðarins sem mállaus vinnur sín verk.

Fyrir nokkrum árum stóð til að Færeyingar hlytu fullt sjálfstæði. Deilt var um aðlögunartíma. Færeyingar vildu hafa hann fimmtán árum lengri en danska stjórnin vildi veita þeim. Nú kunna að hafa legið ýmis rök fyrir því, en samt var þetta skrýtið. Ég fór að hugsa, hvað hefðu íslensku frelsishetjurnar frá nítjándu öld sagt við þessu? Nú eða Bjartur í Sumarhúsum?

Kannski eru Færeyingar bara svona vel upp aldir, að þegar þeim er boðið að verða sjálfstæðir strax vilja þeir fá að vera ósjálfstæðir fimmtán árum lengur. Er það ekki bara staðreynd að nú er feiti þjónninn við

völd og allir hugsa með hans höfði. Þannig er búið að valta yfir Bjart í Sumarhúsum og allar hugmyndir um sjálfstæði eru afgreiddar sem fortíðarhyggja. Því segi ég einsog Halldór Laxness, skapari Bjarts, eigum við ekki að lyfta umræðunni á hærra plan? Skiptir til dæmis sjálfstæðið okkur máli? Viljum við búskap? Viljum við byggð? Ætlum við bara að vera kotungar hjá kóngi og smjaðra fyrir skriffinnum? Á bara að svipta öllu burt með snyrtilegum reglugerðum og skjóta málinu til markaðarins sem mállaus vinnur sín verk? Hvar stöndum við sem hreiðrað höfum um okkur hér á hrjóstrugri hundaþúfu undir Grænlandsjökli? Jú, heimskur er sá sem heima situr en heima er best.

Og þá erum við komin aftur að upphafinu, miðju heimsins, þar sem hver jarðarbúi stendur. Við þekkjum friðarboðskap Johns Lennon úr laginu Imagine, að við eigum ekki að láta hugmyndir um himnaríki eða helvíti stjórna okkur, og ekki landamæri – sbr. læknar án landamæra – og þá er engin ástæða til að drepa, og enginn málstaður til að deyja fyrir. Já, kallið mig bara draumóramann, segir John Lennon, but I am not the only one, ég er ekki sá eini ... Friðarboðskapur Chaplins í lok Einræðisherrans er ekkert ósvipaður og fleiri mætti kalla til leiks.

En John Lennon var ekki bara tónlistarmaður með boðskap, hann var líka orðheppinn maður. Til að mynda á hann að hafa sagt í hálfkæringi þegar hann frétti af dauða Elvis Presley: "Elvis, dó hann ekki þegar hann gekk í herinn?" en það var sautján árum áður en hann dó. Blessuð sé minning hans og Lennons og Chaplins.

Af hverju er ég að rifja þetta upp? Jú, mér verður hugsað til utanríkisráðherrans okkar því óneitanlega hlýtur mikið að hafa gerst frá því að Ingibjörg Sólrún mótmælti veru okkar í NATO, gat sungið Imagine með góðri samvisku og tekið undir friðarboðskap Chaplins, og þar til hún nú flýgur á einkaþotu til herráðsfundar í Búkarest og samþykkir tillögur Bandaríkjanna um eldvarnarhjúp yfir Evrópu vegna þess hvað Íranir eru hættulegir að mér skilst.

Come on Ingibjörg Sólrún! Hættu þessari vitleysu. Heimurinn er að farast úr þessu bulli. Farðu á næsta NATO-þing og syngdu fyrir þá Imagine og haltu ræðu einsog Chaplin. Ef þú vilt syngja fleiri lög get ég komið heilan lagalista handa þér. Ég mæli með Masters of War eftir Bob Dylan. Vertu jafnvel í lopapeysu. Þú getur líka vitnað í Halldór Laxness og sagt þessum hernaðarsinnum að þeir eigi ekki að drepa fleiri en þeir geti étið. Að sú hafi verið skoðun Bjarts í Sumarhúsum. Ef þú gerir þetta verður þín minnst á blöðum sögunnar. Ef ekki, þá hefur þú bara lent í vondum félagsskap einsog stundum hendir unglinga, og við verðum að reyna að bjarga þér. Flokkssystkini hljóta að reyna að koma fyrir þig vitinu, sem sé, að þú átt frekar að syngja með draumóramönnunum en taka undir stríðsæsingar Georgs Bush. Samþykktir NATO í Búkarest gagnast þegar upp er staðið engum nema vopnaframleiðendum og hálftjúlluðum hugmyndum þeirra um geimvarnarhjálm yfir lönd okkar. Ef þú vilt ekki þiggja þessi einföldu ráð og segir bara að þetta séu draumórar þá getum við ekkert fyrir þig gert og verðum að leyfa þér að ná botninum í þessum vonda félagsskap, sem kyndir markvisst undir stríði og ómældum þjáningum fólks sem ekkert hefur gert okkur.

Heilbrigðisstofnun Suðurlands

Deildarlæknir!

Óskað er eftir deildarlækni á sjúkrasvið, (sjúkrahús) Heilbrigðisstofnunar Suðurlands frá og með 1. september n.k.
Ráðningartími er 3 mánuðir með möguleika á framlengingu. Um er að ræða 100% starf við Heilbrigðisstofnun Suðurlands á Selfossi, sjúkrasviði.

Læknir mun sinna hefðbundnum störfum deildarlæknis á sjúkrasviði þar sem er sinnt bæði almennum lyflækningum og skurðlækningum og er fjöldi legurúma um 30.
Reiknað er með að umsækjandi sinni framvöktum á sjúkrasviði samkv. nánara samkomulagi.
Við deildina starfa sérfræðingar í hjartalækningum, meltingarsjúkdómum, almennum skurðlækningum og fæðingar- og kvensjúkdómum.

Laun eru greidd samkvæmt ákvörðun kjaranefndar.
Umsóknarfrestur er til 1. ágúst n.k.

Frekari upplýsingar veitir Óskar Reykdalsson lækningaforstjóri í síma 480-5100 eða oskar@hsu.is

Heilbrigðisstofnun Suðurlands var stofnuð 1. sept. 2004 við sameiningu heilsugæslustöðva á Suðurlandi og Heilbrigðisstofnunarinnar á Selfossi. Þjónustusvæði stofnunarinnar nær til um 20.000 íbúa á Suðurlandsundirlendinu.
Um er að ræða 8 heilsugæslustöðvar, eitt sjúkrahús á Selfossi með 31 sjúkrarúmi og 40 hjúkrunarrúm frá miðju ári 2008, auk þess sem stofnunin rekur Réttargeðdeildina á Sogni í Ölfusi.
Alls eru um 250 stöðugildi við Heilbrigðisstofnun Suðurlands.

Wyeth



0 - 10.000
á 30 sekúndum

Í Lanzo® töflu eru
10.000 kyrni sem losna
á tungu á 30 sekúndum og
miðla kröftugri sýrubælingu

LANZO® hraði og kraftur

icepharma

Lynghálsi 13 · 110 Reykjavík · Sími 540 8000 · Fax 540 8001 · www.icepharma.is

Sérlyfjatexti á bls. 569