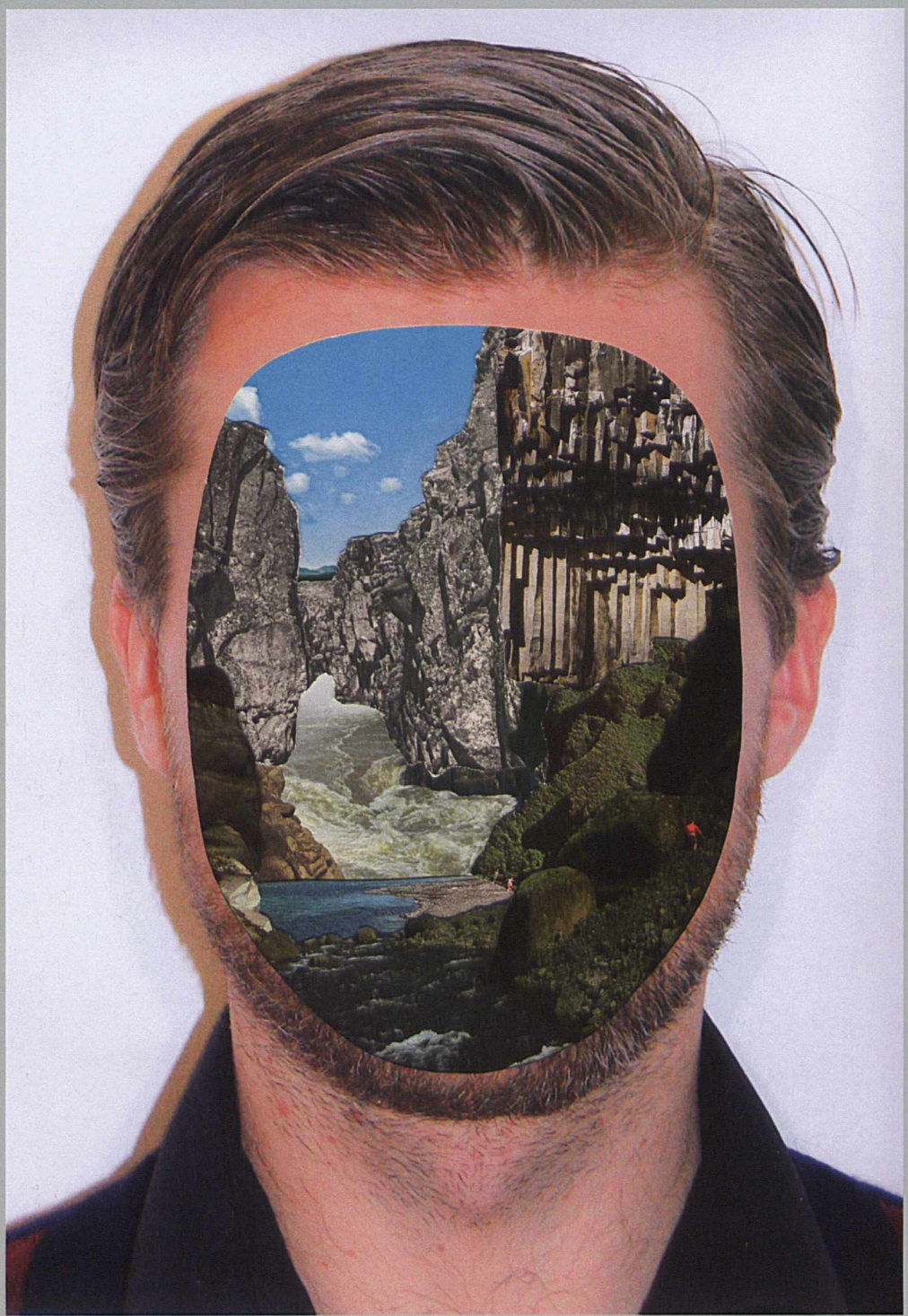
Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL



www.laeknabladid.is

2/2011

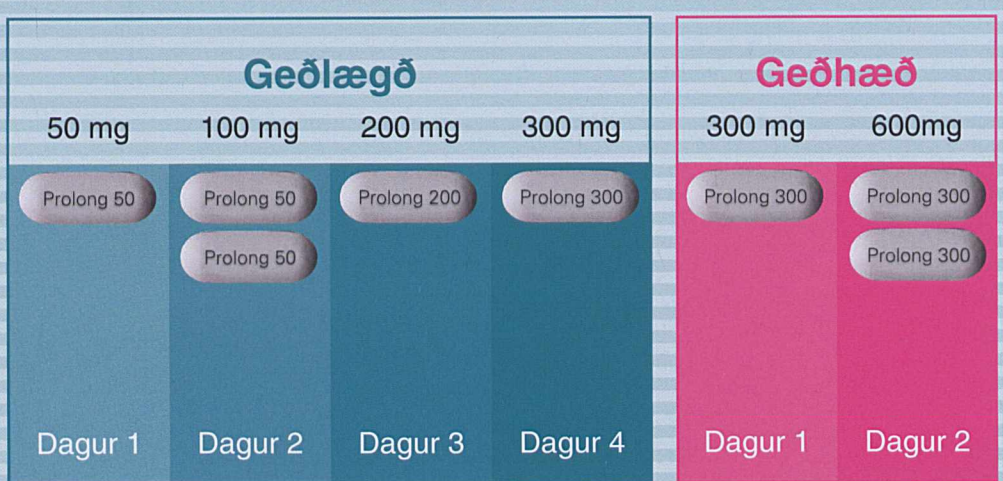
97. árgangur: 65-132



Nýtt

Einn sjúkdómur Ein meðferð

Ráðlagðir skammtar í geðhvarfasjúkdómi



Ráðlagður skammtur (300 mg) næst á degi 4

Ráðlagður skammtur (600 mg) næst á degi 2

Heimildir:
Seroquel Prolong: Samantekt á eiginleikum lyfsins

Ábending: Geðhvarfasjúkdómur

Einu sinni á dag

Seroquel Prolong®
forðatöflur
quetiapine 50 mg, 200 mg, 300 mg & 400 mg

AstraZeneca Hörgatúni 2 • 210 Garðabæ • Sími 535 7000 • Fax 565 7366

Sérlyfjatexti á bls. 125



Háskóla Íslands afhent málverk af Kristínu Ólafsdóttur

Við setningu Læknadaga 2011 færði Lilja Sigrún Jónsdóttir, formaður Félags kvenna í læknastétt, Háskóla Íslands að gjöf málverk af Kristínu Ólafsdóttur í tilefni af 100 ára afmæli skólans og læknadeildar á þessu ári. Kristín Ólafsdóttir var fyrsta konan sem lauk námi í læknisfræði frá Háskóla Íslands og var jafnframt fyrsta konan sem hóf nám við skólann og lauk þaðan prófi.

Kristín Ingólfsdóttir rektor háskólans veitti málverkinu viðtöku og þakkaði Félagi kvenna í læknastétt, Læknafélagi Íslands, Læknafélagi Reykjavíkur og Félagi áhugamanna um sögu læknisfræðinnar fyrir rausnarlega gjöf og kvað það myndu prýða fyrstu hæð aðalbyggingar skólans.

Kristín Ólafsdóttir fæddist 1889 og lést 1971. Hún innritaðist í læknadeild haustið 1911 og lauk námi 1917. Hún starfaði sem læknir á Ísafirði frá 1917-1931 og eftir það sem heimilislæknir í Reykjavík og tók virkan þátt í samfélagsmálum á sviði barnaverndar og húsmæðrafræðslu. Hún var mikilvirkur þýðandi ýmissa ævisagna og rita um heilbrigði og heilsufar og ritaði ennfremur kennslubækur á því sviði.

Myndina málaði Guðmundur Karl Ásbjörnsson árið 2008 eftir ljósmynd af Kristínu Ólafsdóttur tvítugri.

LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS

Þú hefur andlit með útsýni er heiti verksins sem prýðir forsíðu *Læknablaðsins* að þessu sinni og er frá þessu ári, 2011. Sagt er að við séum öll mótuð af umhverfi okkar og Íslendingar ættu flestir að kannast við þá hugmynd að ægifagurt landslag, rysjótt veðrátta og óblíð náttúra hafi haft sitt að segja um karakter þjóðarinnar. Hvort sem Íslendingar halda þeirri klisju sjálfir á lofti eða að henni er varpað á þá annars staðar frá, er hún lífseig og vex ásmegin í heimi auglýsinga og landkynningar. Í verkum **Þorgerðar Ólafsdóttur** (f. 1985) er snúið út úr þessari hugmynd í góðlátlegu gríni þar sem náttúra og einstaklingar verða eitt. Vinahópur listakonunnar sat fyrir þegar hún vann að gerð þessa verks og telur það átta portrett í sömu stærð. Þegar hún skipti andlitum vina sinna út fyrir samklippt landslags- og náttúrupóstkort, reyndi hún að skapa einhvers konar vísun í persónu hvers og eins en um leið að láta verkin ganga sjónrænt upp. Í sumum andlitum má sjá fossa og gljúfur, í öðrum fjöll og dali en í enn öðrum eru kraumandi hverir eða spúandi eldfjöll. Hinn ýkti framandleiki póstkortanna, sterkur blár litur himinsins og stílfært landslagið, yfirfærast á hina duldu eiginleika manneskjunnar og minnir á að jafnvel nánustu vinir okkar búa yfir ókunnum óraviddum. Í lagi hljómsveitarinnar *Talking Heads*, This Must Be the Place, frá árinu 1983, staldraði listakonan við ljóðlínurnar „You've got a face with a view" og heiti verksins lá ljóst fyrir. Þorgerður lauk námi í myndlist frá Listaháskóla Íslands árið 2009 og hefur síðan unnið að eigin list en jafnframt starfað með hópi listamanna að rekstri sýningarsalar. Gallerí Crymo er í bakhúsi við Laugaveg, nánar tiltekið númer 41a og þar sýnir og selur yngri kynslóð listamanna verk sín. Verkaröð Þorgerðar hangir uppi í heild sinni í Listasafni Reykjavíkur, Hafnarhúsi, fram í apríl.



Markús Þór Andrésson

Læknablaðið
THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL

www.laeknabladid.is

Hlíðasmára 8,
201 Kópavogi
564 4104 – 564 4106

Útgefandi
Læknafélag Íslands
Læknafélag Reykjavíkur

Ritstjórn
Engilbert Sigurðsson,
ritstjóri og ábyrgðarmaður
Anna Gunnarsdóttir
Bryndís Benediktsdóttir
Gunnar Guðmundsson
Gylfi Óskarsson
Inga S. Þráinsdóttir
Tómas Guðbjartsson
Þórdís Jóna Hrafnkelsdóttir

Tölfræðilegur ráðgjafi
Thor Aspelund

Ritstjórnarfulltrúi
Védís Skarphéðinsdóttir
vedis@lis.is

Blaðamaður og ljósmyndari
Hávar Sigurjónsson
havar@lis.is

Auglýsingastjóri og ritari
Soffía Dröfn Halldórsdóttir
soffia@lis.is

Umbrot
Sævar Guðbjörnsson
saevar@lis.is

Upplag
1700

Áskrift
9.500,- m. vsk.
Lausasala
950,- m. vsk.

Prentun, bókband og pökkun
Oddi,
umhverfisvottuð
prentsmiðja
Höfðabakka 3-7
110 Reykjavík

© **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.

Fræðigreinar Læknablaðsins eru skráðar (höfundar, greinarheiti og útdrættir) í eftirtalda gagnagrunna: Medline (National Library of Medicine), Science Citation Index (SciSearch), Journal Citation Reports/Science Edition og Scopus.

The scientific contents of the Icelandic Medical Journal are indexed and abstracted in Medline (National Library of Medicine), Science Citation Index (SciSearch), Journal Citation Reports/ Science Edition and Scopus.

ISSN: 0023-7213

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

RITSTJÓRNARGREINAR

71 Tryggvi Helgason

Offita barna

Offita barna eykst á Vesturlöndum og ef ekki tekst að snúa þróuninni við mun það hafa mikil áhrif á lífsgæði og ævilíkur þjóða. Læknar og allir sem láta sig heilsu íslenskra barna varða verða að taka höndum saman og stýra samfélaginu til heilbrigðari lífsstíls.



73 Davíð O. Arnar

Stefnubreyting í blóðþynningarmeðferð gáttatifs

Gáttatif er algengur sjúkdómur og á fimmta þúsund núlifandi Íslendingar hafa greinst með þessa takttruflun. Meðal alvarlegustu fylgikvilla gáttatifs er segarek frá vinstri gátt en talið er að fimmtungur heilaáfalla sé til kominn vegna þessarar takttruflunar.



FRÆÐIGREINAR

75 Kristján Þór Magnússon, Sigurbjörn Árni Arngrímsson, Þórarinn Sveinsson, Erlingur Jóhannsson

Líkamshreyfing 9 og 15 ára íslenskra barna í ljósi lýðheilsumarkmiða

Niðurstöðurnar benda til þess að alltof lágt hlutfall 9 og 15 ára barna hreyfi sig nægjanlega mikið. Mikilvægt er að rannsaka hvaða leiðir séu færar til þess að breyta þessu, meðal annars í samvinnu við heimili, skóla, íþróttahreyfinguna og sveitarfélög.

83 Jón Gunnlaugur Jónasson, Jón Hrafnkelsson, Elínborg Ólafsdóttir

Skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi tímabilið 1955-2004

Klínísk og meinafræðileg faraldsfræðirannsókn

Frá Krabbameinsskrá Íslands fengust upplýsingar um alla sem greindust með skjaldkirtilskrabbamein á tímabilinu 1955-2004, alls 1025 manns. Sjúkdómurinn greinist alloft óvænt við krufningu. Öll vefjasvör sjúklinga og krufningaskýrslur voru yfirfarin.

91 Ásgeir Þór Másson, Þórólfur Guðnason, Guðmundur K. Jónmundsson, Helga Erlendsdóttir, Karl G. Kristinsson, Már Kristjánsson, Ásgeir Haraldsson

Beina- og liðasýkingar barna á Íslandi af völdum baktería á tímabilinu 1996-2005

Varpað er ljósi á mikilvæga þætti beina- og liðasýkinga á Íslandi. Nýgengið vex í yngsta aldurshópnum, einkum þar sem ræktun er neikvæð. Algengasti orsakavaldur er S. *aureus,* svo K. *kingae.*

97 Sonja Baldursdóttir, Bjarni Torfason, Gunnlaugur Sigfússon, Kolbrún Benediktsdóttir, Ragnar Bjarnason

Blóðsegarek til lungna hjá unglingsstúlku

Lýst er blóðsegareki til lungna hjá stúlku sem var í bráðri lífshættu þar sem blóðseginn takmarkaði blóðflæði verulega. Í bráðaskurðaðgerð tókst að fjarlægja blóðsegann í tæka tíð.

101 Jóhannes F. Skaftason, Jakob Kristinsson, Þorkell Jóhannesson

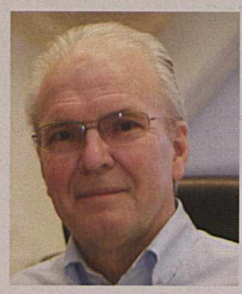
Brot úr sögu stungulyfja.

Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna

Morfín er fyrsta lyfið sem gefið var undir húð úr lyfjadælu og gegnum holnál. Íslenskir læknar virðast ekki hafa notað stungulyf við lækningar fyrr en um aldamótin 1900 og aðgengi að stungulyfjum og notkun þeirra verið lítil fram undir 1930.

UMRÆÐA OG FRÉTTIR







108 Samnorrænt námskeið í líknarmeðferð – auglýsing

109 Úr penna stjórnarmanna LÍ. Kjaraviðræður á tímum kreppu
Ágúst Örn Sverrisson

110 Met í notkun ADHD-lyfja
– viðtöl við Kristin Tómasson, Pál Matthíasson og Geir Gunnlaugsson
Hávar Sigurjónsson

113 Árangurinn er oft stórkostlegur – um rítalín-meðferð á fullorðnum
-segir Grétar Sigurbergsson
Hávar Sigurjónsson

114 Af málþingum á Læknadögum 2011 -
Bein tengsl milli fæðu og hegðunar – segir Michael Clausen
Beinbrot af völdum ofbeldis – segir Sigurveig Pétursdóttir
Tækifæri til að gera betur í heilbrigðisþjónustu – segir Leifur Bárðarson
Hávar Sigurjónsson

116 Frá Félagi áhugamanna um sögu læknisfræðinnar

118 Bréf til lækna. Náttúruhamfarir, ekki samdráttur – um lífeyrissjóðsmál
Gunnar Baldvinsson

119 Stöðuauglýsingar

121 Lyfjaspurningin: Hvernig á að skammta D-vítamín við skorti hjá fullorðnum?
Elín I. Jacobsen, Einar S. Björnsson

122 Öldungadeildin: Oft er gott það er gamlir kveða
Jón Hilmar Alfreðsson

130 Ljósmyndir lækna
Páll Ásmundsson

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 íslensku og ensku
- Ágrip og heiti greinar á ensku
- Ágrip á íslensku
- Meginmál
- Þakkir
- Heimildir

Töflur og myndir skulu vera bæði á íslensku og ensku.

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.


NÝR MEÐFERÐARVALKOSTUR
VIÐ BEINÞYNNINGU EFTIR
TÍÐAHVÖRF HJÁ KONUM
STYRKIR BARÁTTUNA
GEGN BEINBROTUM
STÖÐVAR BEINÁTUFRUMURNAR ÁÐUR EN
ÞÆR NÁ TIL BEINSINS
• Prolia (denosumab) er eini hemill RANK-bindils.[1]
• Prolia virkar á öll bein og fækkar beinbrotum í hrygg, mjöðmum sem og á öðrum stöðum.[1]
• Prolia er gefið á 6 mánaða fresti með inndælingu undir húð.[1]
Heimildir 1: Sérlyfjaskrá www.serlyfjaskra.is
AMGEN
gsk
GlaxoSmithKline
Sérlyfjatexti á bls. 129
prolia®
denosumab
STYRKIR BARÁTTUNA GEGN BEINBROTUM

Offita barna



Tryggvi Helgason
barnalæknir

tryggvihe@simnet.is

Höfundur er barnalæknir í Domus Medica með offitu barna sem sérsvið.

Offita barna er vaxandi vandamál í hinum vestræna heimi. Þrátt fyrir að mikil vakning hafi orðið í þessum málum hefur ekki tekist að snúa þróuninni við síðastliðin ár. Ef það tekst ekki mun það hafa mikil áhrif á lífsgæði og lífslíkur þjóða.

Hér á Íslandi eigum við tölur um þróun þyngdar 9 ára íslenskra skólabarna á 20. öld sem Brynhildur Briem tók saman.[1] Þær sýna svo ekki verður um villst að offita barna hefur farið hratt vaxandi hér frá því á áttunda áratugnum. Samkvæmt Lýðheilsustöð (2009) mælast 21,3% íslenskra 5-15 ára barna of þung og rúmur fjórðungur þeirra, eða 5,5% barna á Íslandi, mælast of feit. Þetta hlutfall hefur farið hratt hækkandi á síðustu áratugum. Þegar hlutfallið er umreiknað í fjölda barna kemur í ljós að um 2650 börn á Íslandi eru of feit. Þetta er stór hópur og þörf fyrir markviss inngrip.

Í þessu tölublaði *Læknablaðsins* eru niðurstöður mælinga Kristjáns Þórs Magnússonar og félaga á hreyfingu 9 og 15 ára íslenskra skólabarna teknar saman.[2] Þær sýna að mikill meirihluti íslenskra barna, mælt á hlutlægan hátt, hreyfir sig minna en ráðlegt er til að viðhalda heilsunni. Þau börn sem hreyfðu sig minna, reyndust vera með meiri fitu undir húð en þau sem hreyfðu sig meira. Niðurstaða þeirra er að íhlutunar sé þörf til að auka hreyfingu barna í skólum á Íslandi. Þegar horft er til aukningar á offitu barna hérlendis er eðlilegt að draga þá ályktun. Vissulega er í mörgum tilvikum þörf á átaki í að bæta mataræði og minnka neyslu á orkuríkum og næringarsnauðum mat og drykk. Það hefur hins vegar frá alda öðli verið talið merki um hreysti unga fólksins að það sé duglegt að hreyfa sig. Enda hefur verið sýnt að ef börn eru í réttu umhverfi liggur í eðli þeirra að hreyfa sig. Því er rannsóknin sem kynnt er í þessu tölublaði mikilvægt innlegg og góð hvatning fyrir þá sem vinna nú þegar að aukinni hreyfingu barna. Einnig eru þetta skýr skilaboð til yfirvalda um hvar megi spara og hvar skuli bæta við fjármunum.

Læknum er vel ljós sú hætta sem fylgisjúkdómar offitunnar bera með sér. Má þar nefna sykursýki, háan blóðþrýsting og fitulifur. Rannsókn á indíánum í Arizona sýnir að áhrif fylgisjúkdóma byrja strax á barnsaldri.[3] Börn sem þjáðust af offitu við 11 ára aldur voru tvöfalt líklegri til að deyja fyrir 55 ára miðað við þá sem voru grannir, ef ytri orsakavaldar, svo sem slys, eru dregin frá. Þótt erfitt sé að alhæfa út frá slíkri erlendri rannsókn eru sterkar líkur á að hið sama eigi við um Íslendinga og að of mikil fita allt frá barnsaldri auki álag á kerfi líkamans og valdi hættulegum fylgisjúkdómum í framtíðinni.

Tíðni þessara sjúkdóma mun aukast hratt á næstu árum ef ekkert er að gert. Svo hratt að ævilíkur kynslóðarinnar sem nú vex úr grasi gætu verið styttri en þeirrar sem ól hana af sér. Þetta er þveröfugt við þá þróun sem varð á síðustu öld á lífsgæðum og ævilíkum.[4] Þegar jafn örar breytingar verða á þróun heilsu heilla kynslóða er eðlilegt að ályktа að vandann sé að finna í þróun samfélags okkar á síðustu áratugum.

Læknar hafa í sögulegu samhengi haft forgöngu um breytingar á samfélaginu í átt að heilbrigðari lífsháttum. Má þar nefna baráttu gegn ungbarnadauða, bólusetningar og þegar fátækum börnum var gefin mjólk í skólum.

Vandi okkar í dag snýr hins vegar frekar að ofgnótt en skorti eins og á uppvaxtarárum lýðveldisins. Ástríður Stefánsdóttir siðfræðingur velti í fróðlegum fyrirlestri upp þeirri spurningu hvort það væru kannski ekki þeir einstaklingar sem væru of feitir, sem væru vandamálið, heldur sýndu þeir merki þess að samfélagið okkar ætti í vanda. Það hlýtur að minnsta kosti að vera okkur umhugsunarefni þegar gera þarf fjölda aðgerða á ári til þess að þeir sem verst eru staddir geti búið í samfélagi okkar án þess að þjást af fylgisjúkdómum offitu.

Þegar nýtt heilbrigðisvandamál birtist, eins og offita barna hefur gert á síðustu árum, þarf að bregðast við því og læknar geta verið þar í forystuhlutverki. Stöðugt meiri þekking byggist upp á því hvað hægt sé að gera til að snúa þróuninni við. Hér á landi er stækkandi hópur vísindamanna að leita leiða til að auka hreysti þjóðarinnar eins og greinin í blaðinu er gott dæmi um. Nú er því mikilvægt að læknar, vísindamenn, heilbrigðisstarfsmenn, stjórnmálamenn, foreldrar og aðrir þeir sem láta sér annt um heilsu íslenskra barna taki höndum saman og stýri samfélaginu af þeirri braut sem leiðir til aukinnar offitu og inn á braut hreysti og heilbrigðari lífsstíls.

Childhood obesity

Tryggvi Helgason - Paediatrician in private practice, with special interest in childhood obesity.

Heimildir

1. Briem B. Breytingar á hæð og þyngd 9 ára skólabarna í Reykjavík 1919-1998. Meistaraprófsritgerð læknadeild Háskóla Íslands, ágúst 1999.
2. Magnússon KÞ, Arngrímsson SÁ, Sveinsson Þ, Jóhannsson E. Líkamshreyfing 9 og 15 ára íslenskra barna í ljósi lýðheilsumarkmiða. Læknablaðið 2011; 97: 75-81.
3. PW Franks, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other risk factors, and premature death. NEJM 2010; 362: 485-93.
4. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st Century. N Engl J Med 2005; 352: 1138-45.



Hafðu stjórn á þrýstingnum



Lopress Comp

- Til meðferðar við háþrýstingi

Lósartan og hýdróklórtíazíð 50/12,5 mg og 100/25 mg
Angíótensín II viðtakablokki og þvagræsilyf

actavis
hagur í heilsu

Sérlyfjatexti á bls.124

Stefnubreyting í blóðþynningarmeðferð gáttatifs



Davíð O. Arnar

davidar@landspitali.is

Höfundur er sérfræðingur í lyflækningum og hjartasjúkdómum, Landspítala

Gáttatif er algengt og á fimmta þúsund núlifandi Íslendingar hafa greinst með þessa takttruflun.[1] Meðal alvarlegustu fylgikvilla gáttatifs er segarek. Talið er að um fimmtungur heilaáfalla stafi af gáttatifi.[2]

Tengsl gáttatifs og heilaáfalls hafa verið þekkt um nokkurt skeið. Nokkrar rannsóknir hafa sýnt fram á gagnsemi blóðþynningar með warfaríni í þessu tilliti. Warfarín dró úr áhættu á heilaáfalli um 65% en aspirínmeðferð um 22%.[3] Áhætta þeirra sem hafa gáttatif á að fá heilaáfall er þó breytileg. Í mestri áhættu eru þeir sem hafa míturlokuþrengsli eða gerviloku úr málmi. Þar er skýr ábending fyrir warfaríni. Hjá öðrum er beitt klínísku áhættumati þegar ákvörðun er tekin um hvort nota eigi blóðþynningu. Það áhættumat sem oftast er stuðst við er $CHADS_2$.[4] Þar stendur C fyrir hjartabilun, H fyrir háþrýsting, A fyrir aldur ≥75 ára, D fyrir sykursýki og S fyrir sögu um heilaáfall. Eitt stig er gefið fyrir hvern áhættuþátt en saga um heilaáfall hefur það sterkt forspárgildi að þar eru gefin tvö stig. Ef summan af $CHADS_2$ er ≥2 er áhætta á segareki það há að klár ábending er fyrir warfaríni (INR 2-3) en ef hún er 1 stig kemur annaðhvort warfarín eða aspirín til greina. Ekki er ábending fyrir warfaríni ef matið gefur ekkert stig þar sem áhættan á heilaáfalli er lítil í þeim tilvikum og í raun minni en hætta á alvarlegum blæðingum. Oft er þó gefið aspirín undir þeim kringumstæðum.

Einn af göllum $CHADS_2$ er að ráðleggingar hjá þeim sem eru með 1 stig eru óljósar, en árleg áhætta þeirra á heilaáfalli hefur verið metin tæplega 2%. Nýjar klínískar leiðbeiningar Evrópusamtaka hjartalækna kynna endurbætt áhættumat þar sem nýir áhættuþættir bætast við upprunalegt $CHADS_2$-mat.[4] Nýja matið kallast CHA_2DS_2-VASc þar sem V stendur fyrir æðakölkun, seinna A fyrir aldur ≥65 ára og Sc fyrir kvenkyn. Aldur ≥75 ára (A_2) hefur nú tvöfalt vægi miðað við eldra áhættumat. Þetta endurbætta áhættumat hjálpar fyrst og fremst við ákvarðanatöku hjá þeim sem voru í miðlungs til lágri áhættu (0-1 stig) samkvæmt $CHADS_2$. Byrja ætti á því að nota $CHADS_2$ en hjá þeim sem hafa <2 stig skal beita nýja matinu til ítarlegri stigunar. Þeir sem fá ≥2 stig samkvæmt CHA_2DS_2-VASc eiga að vera á warfaríni. Þeir sem fá eitt stig fá aspirín eða warfarín en árleg áhætta hjá þessum hópi er 1,3%. Hjá þeim sem fá 0 stig samkvæmt nýja matinu er mælt með aspiríni eða jafnvel engri meðferð.

Í nýju leiðbeiningunum er hnykkt á því að beita eigi blóðþynningu óháð því hvort gáttatif sé viðvarandi eða komi í köstum. Notkun warfaríns hjá sjúklingum með gáttatif eigi að vera samfelld en ekki einungis í kringum klínísk köst eða rafvendingar. Þetta er stefnubreyting þar sem ábendingar og tímalengd blóðþynningar eru mun rýmri en áður.

Warfarín-notkun geta fylgt ýmis vandamál. Blóðþynning þeirra sem eru á lyfinu er ekki stöðug með tilheyrandi áhættu. Meðferðinni fylgir jafnframt umstang, fylgjast þarf með INR-gildi og aðlaga skammta. Hugsanlega veitir þetta þó aðhald og bætir meðferðarheldni. Verið er að rannsaka mörg ný blóðþynningarlyf til notkunar um munn, bæði thrombínhemla og faktor Xa-hemla sem þurfa ekki eftirlit með INR. Vonir standa til að auðveldara verði að stýra meðferð ef svo er.

Nýlega voru birtar niðurstöður rannsóknar sem bar saman árangur meðferðar með warfaríni og nýjum thrombínhemli, dabígatrani, hjá sjúklingum með gáttatif.[5] Dabígatran 110 mg tvisvar á dag var jafn virkt og warfarín en olli færri blæðingum. Í skammtinum 150 mg tvisvar á dag fækkaði tilvikum segareks miðað við warfarín og blæðingarhætta var svipuð. Niðurstöðurnar gefa til kynna að stærri skammtur dabígatrans sé öflugri en warfarín, en dabígatran hefur jafna verkun og þarf ekki stöðuga eftirfylgd. Minni skammturinn veitir samskonar vernd og warfarín en veldur síður blæðingum. Ekkert mótefni er til fyrir dabígatran, ólíkt warfaríni, en helmingunartími þess er stuttur.

En hverjum myndi henta að fara á dabígatran? Þeim sem hafa óstöðug INR-gildi á warfaríni eða aukna blæðingarhættu? Hvað með þá sem eru með stöðug INR-gildi á warfaríni? Eiga allir sem greinast með nýtt gáttatif að byrja á dabígatrani? Besta nálgunin er ekki ljós á þessu stigi og ýmsum spurningum ósvarað. Dabígatrín er ekki fáanlegt hérlendis enn sem komið er.

Á sama tíma og verið er að skerpa á leiðbeiningum fyrir blóðþynningu í gáttatifi eru í þróun mörg ný lyf sem munu gera atlögu að warfaríni. Hins vegar er ótímabært að afskrifa warfarín, ekki síst þar sem lyfið er ódýrt og kostnaðarvitund spilar sífellt stærra hlutverk í heilbrigðisþjónustu.

Antithrombotic therapy in atrial fibrillation – a paradigm shift

David O. Arnar MD PhD EMPH, Cardiac Electrophysiologist, Landspitali University Hospital, Reykjavik, Iceland

Heimildir

1. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Current and projected prevalence estimates of atrial fibrillation in a northern European population. Eur Heart J 2010; 31(suppl):718.
2. Pétursson P, Sveinbjörnsdóttir S, Þorgeirsson G, Einarsson G, Önundarson PT, Arnar DO. Algengi gáttatifs og notkun warfaríns hjá sjúklingum með heiladrep eða blóðþurrðarkast í heila. Læknablaðið 2004; 90: 561-5.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metanalysis: Antithrombotic thearpy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
4. Camm JA, Kirchhoff P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.
5. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009: 361: 1139-51.



01.2010

Pfizer

CHAMPIX®
vareniclin
STYRKUR TIL AÐ HÆTTA

Sérlyfjatexti á bls. 127

Líkamshreyfing 9 og 15 ára íslenskra barna í ljósi lýðheilsumarkmiða

Kristján Þór Magnússon[1]
faraldsfræðingur

Sigurbjörn Árni Arngrímsson[1]
þjálfunarlífeðlisfræðingur

Þórarinn Sveinsson[2]
lífeðlisfræðingur

Erlingur Jóhannsson[1]
lífeðlisfræðingur

Lykilorð: hreyfing, börn, holdafar, hröðunarmælar.

[1]Rannsóknarstofu í íþrótta- og heilsufræði, menntavísindasviði, [2]rannsóknarstofu í hreyfivísindum, lífeðlisfræðistofnun HÍ.
Fyrirspurnir og bréfaskipti: Kristján Þór Magnússon
menntavísindasviði
Háskóla Íslands,
Skipholti 50c – 4. hæð,
105 Reykjavík
ktm@hi.is

Ágrip

Tilgangur: Megintilgangur þessarar rannsóknar var að rannsaka í hvaða mæli 9 og 15 ára börn og unglingar á Íslandi uppfylltu nýlegar hreyfiráðleggingar Lýðheilsustöðvar.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var gerð á tímabilinu september 2003 til janúar 2004 í 18 skólum á höfuðborgarsvæðinu og í þéttbýliskjörnum og dreifbýli á Norðausturlandi sem valdir voru af handahófi. Öllum 9 ára (N=662) og 15 ára (N=661) nemendum skólanna var boðin þátttaka. Helmingur hvors árgangs var valinn, einnig af handahófi, í hreyfihluta rannsóknarinnar og skiluðu 176 9 ára og 162 15 ára nothæfum gögnum. Þátttakendur voru hæðar- og þyngdarmældir og þykkt húðfellinga mæld á fjórum stöðum. Ákefð og tímalengd hreyfingar var mæld með hröðunarmælum (ActiGraph™). Aðalútkomubreyta rannsóknarinnar, fjöldi mínúta yfir 3400 slög/mín á dag, miðaðist við neðri mörk hreyfingar af meðalerfiðri ákefð.

Niðurstöður: Samkvæmt hröðunarmælum uppfylltu 5% úrtaks 9 ára barna hreyfiráðleggingar varðandi meðalerfiða og erfiða ákefð dag hvern, en tæp 9% 15 ára unglinga. Aukin hreyfing af þessari ákefð var frekar tengd strákum en stelpum, því að vera 15 ára frekar en 9 ára, að vera með minni þykkt húðfellinga en meiri, auk þess að búa á höfuðborgarsvæðinu frekar en í bæ eða strjálbýli á Norðausturlandi.

Ályktanir: Niðurstöðurnar benda til þess að íhlutunar sé þörf til þess að auka meðalerfiða og erfiða hreyfingu barna á skólaaldri. Mikilvægt er að rannsaka hvaða leiðir séu færar í þeim efnum, meðal annars í samvinnu við heimili, skóla, íþróttahreyfinguna og sveitarfélög.

Inngangur

Jákvæð áhrif hreyfingar eru margvísleg, hvort sem litið er til áhrifa á líkamlega hreysti eða andlega líðan.[1] Hreyfingarleysi er aftur á móti tengt ofþyngd og offitu, en þótt þau vandamál stafi af flóknu samspili margra þátta vitum við að hreyfing er einn af stóru forvarnarþáttunum sem komið geta í veg fyrir slíkt ástand.[2] Það eitt að almenningur tileinki sér að ganga reglulega á rösklegum hraða getur haft umtalsverð lýðheilsuleg áhrif og fækkað ýmsum langvarandi heilsufarsvandamálum.[3] Af íslenskum rannsóknum má draga þær ályktanir að dagleg hreyfing barna hafi jafnvel aldrei verið jafn mikilvæg og nú sé það sett í samhengi við þá fjölgun sem virðist hafa orðið í hópi þeirra sem eru yfir kjörþyngd.[4,5] Niðurstöður rannsóknar á þróun ofþyngdar og offitu meðal sömu þátttakenda og þessi grein fjallar um (sjá grein frá 2006),[4] gáfu eindregið til kynna að meirihluti þeirra barna sem verða ung að árum of þung eða of feit, viðhalda því líkamsástandi fram á unglingsár. Í þessu samhengi ber að kanna stöðu hreyfingar meðal íslenskra barna. Er hún almennt meiri eða minni en ráðleggingar kveða á um eða er nauðsynlegt að auka hana meðal barna á skólaaldri?

Mælingar á hreyfingu fólks eru af ýmsum toga og miklum upplýsingum hefur verið safnað með spurningalistum, þótt erfitt hafi reynst að sýna fram á nægjanlegan áreiðanleika og réttmæti slíkra lista.[6] Síðasta áratug hafa hlutlægari mælingar á hreyfingu rutt sér til rúms og þá einkum notkun hröðunarmæla (e. *accelerometers*). Fjöldi greina[7,8] hefur birst síðasta áratug sem tíunda niðurstöður slíkra mælinga á stöðu og þróun hreyfingar og hreyfingarleysis meðal barna og fullorðinna en ekki hafa birst niðurstöður viðlíka mælinga á íslensku úrtaki fyrr en nú. ActiGraph™ hröðunarmælarnir hafa notið hvað mestra vinsælda, enda hefur verið sýnt fram á áreiðanleika þeirra og réttmæti.[9,10] Á hinn bóginn hafa vísindamenn ekki verið samstíga við útreikninga á ákefð hreyfingar, það er meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu (e. *moderate-to-vigorous physical activity*), út frá mælieiningu hröðunarmælanna.[11] Þetta hefur valdið því að mismunandi viðmið hafa verið notuð og þar af leiðandi hafa mjög misvísandi niðurstöður litið dagsins ljós um hlutfall barna sem hreyfir sig í samræmi við viðteknar ráðleggingar um hreyfingu.[12,13]

Tafla I. *Lýsandi tölfræði á einkennum úrtaks rannsóknarinnar.*

	9 ára			15 ára		
	Stelpur (n=95) meðaltal (SD)*/ miðgildi (QD)	Strákar (n=81) meðaltal SD*/ miðgildi (QD)	95% ÖM fyrir mun milli kynja	Stelpur (n=72) meðaltal (SD)*/ miðgildi (QD)	Strákar (n=90) meðaltal (SD)*/ miðgildi (QD)	95% ÖM fyrir mun milli kynja
Aldur (ár)	9,4 (0,3)*	9,4 (0,3)*	(-0,1; 0,08)	15,3 (0,3)*	15,3 (0,3)*	(-0,1; 0,1)
Hæð (cm)	138,0 (7,0)*	138,9 (6,0)*	(-0,8; 3,1)	165,1 (6,0)*	176,5 (7,0)*	(9,1; 13,4)
Þyngd (kg)	32,1 (4,0)	32,2 (4,6)	(-1,2; 2,4)	58,0 (6,4)	63,5 (6,3)	(4,8; 11,1)
Húðþykkt (mm)†	40,0 (12,9)	31,0 (11,9)	(3,0; 12,0)	58,8 (16,2)	37,8 (17,0)	(13,5; 25,0)
BMI (þyngd/hæð^2)	17,1 (1,3)	16,7 (1,7)	(-0,6; 0,7)	20,4 (1,7)	20,7 (2,2)	(-0,8; 0,9)
Hlutfall of þungra/of feitra‡	14,7%	22,2%	-	15,3%	22,2%	-
Slög/mín alla daga	580,9 (101,0)	683,8 (115,7)	(48,4; 152,6)	449,6 (79,9)	571,4 (108,4)	(56,4; 175,6)
Slög/mín virka daga	610,0 (94,4)	728,1 (123,4)	(48,4; 152,6)	473,9 (87,0)	594,8 (126,0)	(59,3; 178,1)
Slög/mín um helgar	490,7 (122,9)	584,5 (139,3)	(14,3; 139,2)	359,9 (96,3)	476,0 (165,8)	(56,4; 175,8)
Hreyfing yfir 3400 slög/mín (mín/dag)	20,0 (8,2)	30,2 (12,6)	(4,4; 13,4)	22,5 (7,8)	36,1 (13.7)	(8,3; 18,4)
Meðalfjöldi lota yfir 3400 slög/mín/dag	12,2 (4,1)	17,2 (5,6)	(2,3; 6,9)	9,7 (2,6)	13,2 (3,7)	(1,9; 5,2)
Meðallengd lota yfir 3400 slög/mín/dag	1,6 (0,2)	1,7 (0,2)	(0,02; 0,2)	2,4 (0,4)	2,8 (0,6)	(0,1; 0,6)

† Húðþykkt var mæld á fjórum stöðum (*bicep, tricep, subscapular* og *suprailiac*) og mælingar hvers staðar lagðar saman.
‡ Ofþyngd og offita meðal 9 og 15 ára barna var greind út frá viðmiðum Cole og félaga frá árinu 2000.[20]
SD: staðalfrávik (*e. standard deviation*)
QD: fjórðungsfrávik (*e. quartile deviation*)
ÖM: Öryggismörk
BMI: Body Mass Index= líkamsþyngdarstuðull

Árið 2008 gaf Lýðheilsustöð út ráðleggingar um hversu mikið almenningur skuli hreyfa sig að jafnaði svo heilsubót hljótist af.[14] Ráðleggingarnar byggjast á erlendum rannsóknum og svipuðum viðmiðum hinna Norðurlandanna. Við mat á ákefð hreyfingar í þessari rannsókn var stuðst við viðmið Guinhouya og félaga á neðri mörkum meðalerfiðrar hreyfingar sem miðast við 3400 slög/mín.[15] Samræmist þetta viðmið niðurstöðum annarra rannsókna sem styðjast allar við neðri mörk sem ekki eru lægri en 3000 slög/mín.[12, 16, 17]

Tilgangur þessarar þversniðsrannsóknar var: a) að rannsaka í hvaða mæli 9 og 15 ára gömul börn og unglingar uppfylltu nýlegar ráðleggingar um æskilega hreyfingu og ákefð hennar samkvæmt niðurstöðum viðurkenndra hlutlægra mælinga (hröðunarmælaslög), og b) að kanna hvort þættir eins og búseta, aldur, kyn og holdafar tengdust meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknarsnið og val á þátttakendum

Niðurstöðurnar í þessari grein eru hluti af rannsókninni *Lífsstíll 9 og 15 ára Íslendinga.* Tengdum niðurstöðum er varða þetta úrtak íslenskra barna hafa verið gerð skil áður.[4, 18] Gagna var aflað að fyrirmynd evrópskrar rannsóknar, European Youth Heart Study (EYHS)[19] sem ætlað var að kanna áhættuþætti hjartasjúkdóma meðal barna og unglinga. Rannsóknin var gerð á tímabilinu september 2003 til janúar 2004 í 18 skólum á höfuðborgarsvæðinu (Reykjavík, Kópavogi, Hafnarfirði), í þéttbýliskjörnum (Akureyri, Egilsstöðum, Húsavík) og dreifbýli (Eyjafirði, Þingeyjarsýslu, Fljótsdalshéraði) á Norðausturlandi sem valdir voru af handahófi. Úrtak skólanna var valið þannig að það endurspeglaði sem best hlutfallslegan fjölda barna alls þýðisins miðað við tegund búsetu. Öllum 9 ára (N=662) og 15 ára (N=661) nemendum skólanna 18 var boðin þátttaka í rannsókninni. Helmingur þeirra sem þáðu að taka þátt (n=660) var handahófsvalinn til að undirgangast hreyfihluta rannsóknarinnar og skiluðu 338 einstaklingar nothæfum gögnum (176 9 ára og 162 15 ára). Upplýsingar um einkenni úrtaksins og samanburð á kynjum eftir aldri eru í töflu I. Um 46% þátttakenda í hreyfihluta rannsóknarinnar komu úr skólum á höfuðborgarsvæðinu, 41% frá þéttbýliskjörnum á Norðausturlandi og 13% þátttakenda bjuggu í dreifbýli. Rannsóknarleyfi var veitt af Vísindasiðanefnd (VSNa2003060014/03-12/BH/--).

Holdafarsmælingar

Þátttakendur rannsóknarinnar voru hæðar- og þyngdarmældir á léttum nærfatnaði og samkvæmt hefðbundnum aðferðum með nákvæmni uppá 0,1 sm (hæð) og 0,1 kg (þyngd). Þykkt húðfellinga var mæld með húðfellingamæli á fjórum stöðum á líkamanum: aftan á upphandlegg (*e. tricep*), framan á upphandlegg (*e. bicep*), neðan herðablaðs (*e. subscapular*) og ofan mjaðmakambs

(*e. suprailiac*). Gerðar voru þrjár mælingar á hverjum stað og meðaltal hvers staðar fundið. Summa af þykkt húðfellinga hvers einstaklings var fengin með því að leggja saman meðaltöl staðanna fjögurra. Sömu tveir aðilarnir gerðu allar húðþykktarmælingarnar. Líkamsþyngdarstuðull (*Body mass index* – BMI) var reiknaður (kg/m^2) og borinn saman við viðmiðunargildi um ofþyngd og offitu.[20]

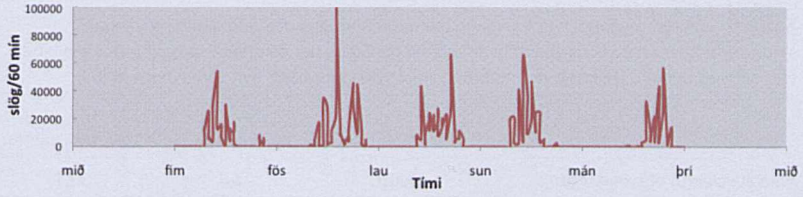
Mælingar á hreyfingu

Hreyfing eða virkni helmings þeirra sem tóku þátt (valið af handahófi) var mæld með ActiGraph™ 7124 hröðunarmælum. Mælarnir eru litlir kubbar á stærð við eldspýtnastokk sem festir voru á þátttakendur með teygju um mittið þannig að þeir sætu við hægri mjöðm. Ætlast var til að mælirinn væri á viðkomandi þann tíma sem hann/hún væri vakandi (nema ef farið væri í sund/bað) í sex daga frá og með þeim degi sem hann var settur á. ActiGraph™ hröðunarmælirinn mælir meðaltalsákefð hreyfingar í einu plani (e. *uni-axial*) yfir einnar mínútu tímabil en upplýsingarnar eru vistaðar sem slög í minni mælisins. Þannig voru vistuð meðaltalsslög hverrar mínútu hvers þátttakanda yfir sex daga í hverjum skóla. Viðmið um úrvinnslu gagna úr hröðunarmælunum, til að mynda um hversu lengi mælarnir skyldu hafðir á og hve margar klukkustundir þeir þyrftu að vera í notkun hvern dag, voru fengin frá EYHS til að tryggja samanburðarhæfni niðurstaðnanna.[19] Eingöngu var notast við gögn úr mælum sem höfðu mælt hreyfingu í minnst einn helgidag og tvo virka daga, minnst 10 klukkustundir hvern dag. Mælirinn var talinn óvirkur (ekki í notkun) ef núll slög á mínútu voru í minni mælisins í samfelldar 10 mínútur eða meira og var sá tími því dreginn frá heildartímanum. Myndir 1a og 1b sýna dæmi um niðurstöður tveggja einstaklinga sem hreyfðu sig mismikið yfir rannsóknartímabilið.

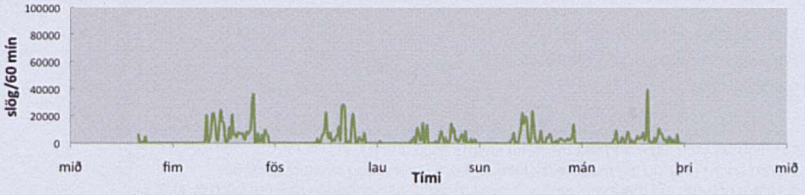
Aðalútkomubreyta rannsóknarinnar er fjöldi mínúta yfir 3400 slög/mín á dag sem er skilgreiningin á neðri mörkum meðalerfiðrar hreyfingar. Áður hefur verið lagt til að 3400 slög/mín séu þau viðmið sem notast skuli við sem neðri mörk þessarar ákefðar.[15] Sá slagafjöldi á mínútu er mitt á milli tveggja viðmiða sem hvað mest hafa verið notuð í nýlegum rannsóknum, það er 3200 slög/mín[17] og 3600 slög/mín.[21]

Tölfræði

Við mat á normaldreifingu breytanna var stuðst við einföld tíðnistöplarit (*e. histogram*), niðurstöður Anderson-Darling-prófs, Shapiro-Wilkins-prófs, og skekkju- og risgilda (*e. skewness & kurtosis*) minni en 2. Við samanburð milli kynja eftir aldri



Mynd 1a. *Dæmi um niðurstöður 9 ára barns sem hreyfði sig að jafnaði mikið hvern dag.*



Mynd 1b. *Dæmi um niðurstöður 9 ára barns sem hreyfði sig að jafnaði lítið.*

var notast við óparað t-próf á normaldreifðar breytur og meðaltöl og staðalfrávik þeirra birt. Mann-Whitney-Wilcoxon-próf var notað á ónormaldreifðar breytur og miðgildi og fjórðungsfrávik birt. Welch t-próf var notað þegar breytileiki milli kynja eftir aldri var ekki sá sami. Til að kanna hvort hugsanleg bjögun hefði átt sér stað við val á þeim hópi sem undirgekkst hreyfimælingar, voru líkamsþyngdarstuðlar þess hóps og þátttakenda sem ekki tóku þátt í hreyfimælingum bornir saman innan aldurs og kyns. Hvergi reyndist tölfræðilega marktækur munur á hópunum.

Fjölþrepa aðhvarfsgreiningu (*e. hierarchical linear modeling*) var beitt til að útskýra breytileikann í fjölda mínútna á dag af meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu (háða breytan). Sú breyta var umreiknuð á kvaðratrótarkvarða til að ná fram normaldreifingu. Óháða breytan þykkt húðfellinga var miðjuð til að fá fram augljósari túlkun á fjölþrepa aðhvarfsgreiningarstuðlunum. Með fjölþrepa aðhvarfsgreiningu mátti taka til greina lagskipta uppbyggingu gagnanna og þá fylgni sem getur leynst innan undirhópa eða klasa þess konar uppbyggingar. Til dæmis eru börn í sama skóla oftar en ekki líkari í ýmsum samanburði en börn sem borin væru saman milli skóla. Með því að nota „skóla" sem slembiáhrif náði lokalíkanið að taka til greina og leiðrétta fylgni milli einstaklinga innan skólanna, sem oftar en ekki má rekja til sameiginlegra þátta í umhverfi og atferli samrýmdra hópa. Með því að reikna innanflokkafylgni (*e. intraclass correlation*) var hægt að segja til um hve stóran hluta heildarbreytileika háðu breytunnar var að finna milli skóla. Við mat á mátun þeirra líkana sem voru prófuð var stuðst við Bayesian Information Criteria (BIC). Eina óháða breytan sem athuguð var utan kyns, aldurs, húðþykktar og búsetu, og ekki tengdist háðu

Tafla II. Leiðrétt meðaltöl fyrir hreyfingu (mínútur) af miðlungserfiðri ákefð hreyfingar samkvæmt besta mati fjölþrepa aðhvarfsgreiningarlíkans þar sem sést samanburður á kynjum eftir aldri og búsetu. Reiknað var með meðalhúðþykkt fyrir bæði kyn samkvæmt töflu I.

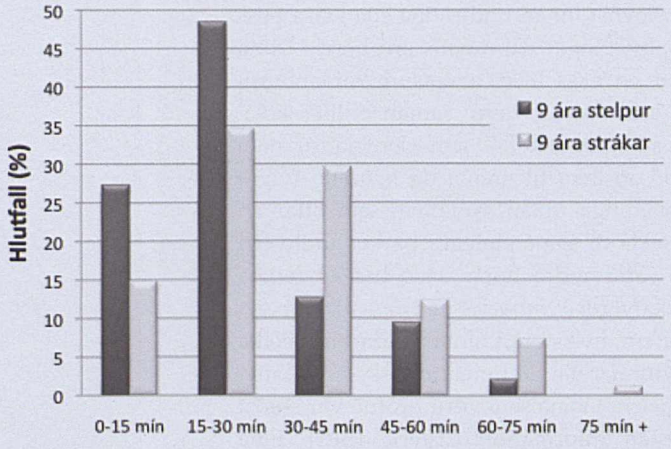
		9 ára Meðaltal (mín)	15 ára‡ Meðaltal (mín)
Meðaltalslengd hreyfingar af miðlungserfiðri og erfiðri ákefð meðal stelpna	Borg†	24,4	30,1
	Bær	19,5	24,7
	Sveit	17,0	20,9
Meðaltalslengd hreyfingar af miðlungserfiðri og erfiðri ákefð meðal stráka*	Borg	34,8	40,4
	Bær	28,9	34,1
	Sveit	24,8	29,7

* strákar hreyfðu sig marktækt meira en stelpur (p<0,0001)
† börn í borg hreyfðu sig marktækt meira en börn í bæjum og sveitum (p<0,03)
‡ 15 ára hreyfðu sig marktækt lengur á þessari ákefð samanborið við 9 ára börn (p=0,006)

breytunni var félagshagfræðilegur bakgrunnur barnanna (mæld sem flokkabreyta – lágur, mið, hár – út frá tekjum foreldra). Tölfræðiforritið R (version 2.11.1, www.r-project.org/) var notað við úrvinnslu gagna þessarar rannsóknar og nlme aðgerðapakkinn við greiningu fjölþrepalíkansins.

Niðurstöður

Lýsandi upplýsingar um úrtak rannsóknarinnar með tilliti til holdafars og hreyfibreyta eru settar fram í töflu I. Þar er einnig að finna tölfræðilegan samanburð á þessum breytum milli kynja. Niðurstöður fjölþrepa aðhvarfsgreiningar leiddu í ljós að hreyfing yfir 3400 slög/mín tengdist kyni þannig að strákar hreyfðu sig lengur af þessari ákefð (p<0,0001), eldri börn hreyfðu sig lengur af þessari ákefð (p=0,006), aukin húðþykkt var tengd minni hreyfingu af þessari ákefð (p=0,001) og að börn á Reykjavíkursvæðinu hreyfðu sig lengur af þessari ákefð samanborið við börn í bæjum (p=0,03) og strjálbýli á Norðausturlandi (p=0,006). Breytileikinn í meðaltalsfjölda mínútna yfir 3400 slög/mín hvern dag var mun minni milli skóla en innan skóla. Innanflokkafylgni er hlutfall heildarbreytileikans í gildum fjölda mínútna yfir 3400 slögum/mín milli skóla og reiknaðist 24%, þannig að lág fylgni var á milli gilda breytunnar innan hvers skóla. Um 46% útskýranlegs breytileika í meðaltalsfjölda mín yfir 3400 slög/mín/dag milli skóla (stig 2) útskýrðist af því á hvaða svæði skólarnir voru (höfuðborgarsvæði, Norðausturland – þéttbýli, Norðausturland – dreifbýli). Breyturnar aldur, kyn og þykkt húðfellinga útskýrðu aftur á móti mun lægra hlutfall útskýranlegs breytileika hreyfingar innan skóla (stig 1), eða rúm 6%. Leiðrétt meðaltöl samkvæmt fjölþrepa aðhvarfslíkani fyrir lengd hreyfingar af meðalerfiðri og erfiðri ákefð innan hvers hóps barna er að finna í töflu II þar sem sjá má að almennt eyddu 15 ára börn fleiri mínútum á dag í hreyfingu af þessari ákefð samanborið við 9 ára börn. Flest 9 ára börn sem og 15 ára stúlkur hreyfðu sig í 15-30 mínútur á dag af meðalerfiðri og erfiðri ákefð í (myndir 2 og 3) meðan algengast var að 15 ára drengir hreyfðu sig að jafnaði í 30-45 mínútur á dag af þessari ákefð (mynd 3). Samkvæmt viðmiðum um meðalerfiða og erfiða hreyfingu uppfylltu um 5% 9 ára barna ráðleggingar Lýðheilsustöðvar, eða 2% stúlkna og 8,5% 9 ára stráka. Hlutfall 15 ára unglinga er ekki nema um 9% að meðaltali, eða 1,5% stúlkna og 14,5% drengja sem uppfylltu þessar sömu ráðleggingar (mynd 4).



Mynd 2. *Meðallengd daglegrar hreyfingar af miðlungserfiðri ákefð (>3400 slög/mín) meðal 176 9 ára barna.*

Umræða

Lágt hlutfall 9 og 15 ára barna hreyfði sig í samræmi við ráðleggingar Lýðheilsustöðvar samkvæmt hlutlægum mælingum með hröðunarmælum. Strákar hreyfðu sig að jafnaði meira en stelpur og hver lota meðalerfiðrar og erfiðrar hreyfingar var ein til tvær mínútur að jafnaði. Níu ára strákar hreyfðu sig meira en þeir 15 ára, sé litið til hreyfingarinnar út frá slögum/mínútu, en ekki var tölfræðilega marktækur munur á meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu þeirra. Svipaða sögu er að segja um samanburð stelpna. Samkvæmt fjölþrepa aðhvarfsgreiningu tengdist aukin hreyfing af meðalerfiðri og erfiðri ákefð minni þykkt húðfellinga, því að vera strákur, vera 15 ára og búa á höfuðborgarsvæðinu frekar en í bæ eða sveit.

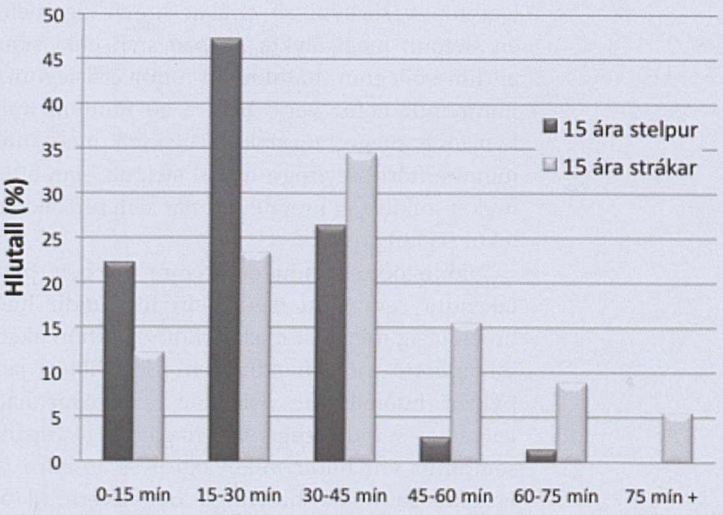
Almenn staða hreyfingar meðal barna og unglinga hvað varðar ákefð og tímalengd er um margt óljós vegna þeirra mismunandi hröðunarmælaviðmiða sem í umferð eru.[15-17] Sú eining

sem oftast er notuð til að áætla orkunotkun við hreyfingu er MET (e. *metabolic equivalent*), en 1 MET jafngildir þeirri orku sem líkaminn eyðir í algerri hvíld, sem aftur jafngildir grunnbrennslu (e. *resting metabolic rate* – RMR) fullorðins einstaklings í hvíld (1 MET = 3,5 mlO_2/kg/mín). Hreyfing fullorðinna sem eykur efnaskipti líkamans þrefalt til sexfalt umfram grunnbrennsluna (3-6 MET) hefur verið skilgreind sem meðalerfið hreyfing, en hreyfing yfir 6 MET sem erfið hreyfing.[2] Ef ákefð hreyfingar samkvæmt MET er skilgreind fyrir börn verður að taka tillit til þess að grunnbrennsla þeirra sem hlutfall af líkamsþyngd er almennt nokkru hærri en fullorðinna. Sýnt hefur verið fram á að grunnbrennslan minnkar úr 6 ml/kg/mín við fimm ára aldur niður í 3,5 ml/kg/mín við 18 ára aldur.[22] Þreföld grunnbrennsla barna er því hærri en 10,5 ml/kg/mín (3 MET) og ákefð hreyfingar sem samsvarar slíkri orkueyðslu yrði ofmetin. Allmargar rannsóknir hafa engu að síður birt niðurstöður um hlutfall barna sem hreyfa sig samkvæmt hreyfiráðleggingum, en taka framangreint ekki til greina.[19, 23, 24]

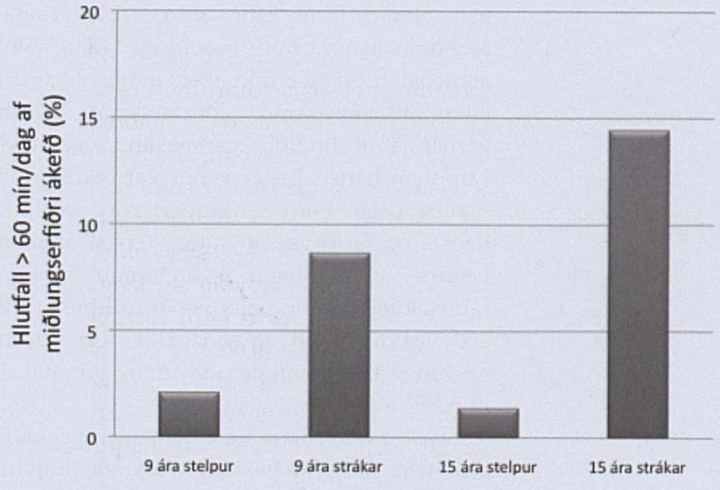
Rösk ganga barna á aldrinum 6-16 ára hefur verið mæld og skilgreind á bilinu 4,6-6,4 km/klst en á slíkum hraða slógu hröðunarmælarnir um og yfir 3000 slög/mín og orkueyðsla barnanna var um og yfir 4 MET sé miðað við grunnbrennslu fullorðinna.[16, 17] Séu 3 MET hins vegar notuð til viðmiðunar og spájöfnu[24] beitt, kemur í ljós að neðri mörk meðalerfiðrar hreyfingar 9 ára barna eigi að vera um 1000 slög/mín. Því hafa verið færð fyrir því rök[15] að algeng viðmið[24] séu of lág og valdi rangri flokkun hreyfingar út frá ákefð hennar.

Niðurstöður erlendra rannsókna sem tekið hafa til greina viðmiðin um að mörkin skuli ekki sett neðar en við 3000 slög/mín, séu ActiGraph™ hröðunarmælarnir notaðir, eru hreint ekki uppörvandi, en þó mjög í anda þeirra niðurstaðna sem birtar eru hér. Viðamikil bresk rannsókn (n=5595) sýndi fram á að einungis 2,5% 11 ára barna hreyfðu sig í 60 mínútur eða meira af meðalerfiðri og erfiðri ákefð dag hvern (skilgreind sem ≥3600 slög/mín).[12] Niðurstöður bandarísku NHANES 2003-2004 og 2005-2006 rannsóknarinnar á úrtaki (n=2498) á aldrinum 8-17 ára sýndu ennfremur að 7,6% barna uppfylltu ráðleggingar um 60 mínútur á dag af meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu (skilgreind sem ≥3000 slög/mín).[25] Miðað við stöðu ofþyngdar og offitu meðal evrópskra og bandarískra barna[26] má kannski segja að þessar niðurstöður komi ekki algerlega á óvart.

Hreyfimynstur yngri barnanna í þessari rannsókn var að vissu leyti frábrugðið því sem



Mynd 3. *Meðallengd daglegrar hreyfingar af miðlungserfiðri ákefð (>3400 slög/mín) meðal 162 15 ára barna.*



Mynd 4. *Hlutfall þátttakenda yfir ráðlögðum viðmiðum Lýðheilsustöðvar um miðlungserfiða og erfiða hreyfingu hvern dag vikunnar.*

mældist hjá þeim eldri því hreyfilotur þeirra yfir viðmiðunarmörkum meðalerfiðrar hreyfingar vöruðu að meðaltali skemur, en voru aftur á móti fleiri. Ennfremur má lesa út úr gögnunum, ef litið er til hreyfingarinnar út frá miðgildisslögum á mínútu, að yngri börnin hreyfðu sig almennt meira. Það er að segja, þau yngri voru líklega meira á léttri hreyfingu en eldri þátttakendurnir. Þessar niðurstöður koma heim og saman við ályktanir sem dregnar hafa verið af öðrum niðurstöðum rannsókna á hreyfimynstri barna.[27]

Rannsóknin styður niðurstöður fjölda erlendra rannsókna á hreyfingu hvað varðar muninn á meðalerfiðri og erfiðri hreyfingu milli kynja.[7] Bent hefur verið á að þar sem rannsóknir frá mismunandi löndum með mismunandi félagslegt, menningarlegt, veðurfarslegt og náttúru-

legt umhverfi sýni að strákar hreyfi sig meira en stelpur, megi ályktа að það stafi ekki síður af líffræðilegum þáttum en umhverfislegum.[19] Ennfremur hefur verið bent á að muninn milli kynjanna megi hugsanlega útskýra með mun minni erfiðri hreyfingu meðal stelpna, sem aftur ítrekar mikilvægi hreyfiíhlutunar sem sérstaklega tekur það til greina.[24]

Niðurstöður sýndu ennfremur að þeir þátttakendur sem voru með meiri fitu undir húð, hreyfðu sig minna af meðalerfiðri og erfiðri ákefð samanborið við jafnaldra sem ekki höfðu jafn þykkar húðfellingar. Erlendar rannsóknir hafa leitt í ljós svipuð tengsl hreyfingar og líkamsfitu sem aftur ýtir undir mikilvægi þess að börn fái nægjanlega mikla hreyfingu dag hvern til að fyrirbyggja ofþyngd.[28]

Tengsl búsetu og hreyfingar barna hafa lítið verið rannsökuð með hlutlægum mælingum og eru um margt misvísandi. Þó hafa rannsóknir frá Bandaríkjunum sýnt að börn sem búa í strjálbýli eru líkleg til þess að eyða minni tíma í hreyfingu af meðalerfiðri og erfiðri ákefð þótt það samband geti einnig farið eftir aldri.[29] Útskýringar á ástæðum tengsla milli búsetu og fjölda mínútna af meðalerfiðri og erfiðri ákefð innan okkar úrtaks gætu allt eins verið veðurfarslegar. Meirihluti barnanna af höfuðborgarsvæðinu var mældur í upphafi hausts þegar veður var betra en til að mynda þegar börn á Akureyri voru mæld síðla hausts og farið var að snjóa. Tengsl árstíma og veðurs við mælingar á hreyfingu hafa verið rannsökuð og benda niðurstöður til þess að börn á skólaaldri hreyfi sig að jafnaði meira á sumrin en veturna, eða sem nemur um og yfir 100 slög/mín.[12, 30]

Styrkur rannsóknarinnar er margvíslegur. Fyrst skal telja þá nýju þekkingu á stöðu hreyfingar meðal 9 og 15 ára barna sem nú birtist í fyrsta sinn. Þátttökuhlutfall í rannsókninni var ágætt og valið var af handahófi úr úrtakinu hverjir yrðu mældir með hröðunarmælum. Ekki var munur á líkamsþyngdarstuðli þeirra sem völdust í hreyfimælinguna og þeirra sem tóku ekki þátt í henni. Hlutlægar mælingar voru gerðar á hreyfingu þátttakenda sem hugsanlega gefur réttmætari mynd af stöðu mála en niðurstöður spurningakannana.

Vert er að minnast á nokkra takmarkandi þætti mælinganna. Hröðunarmælarnir nema einungis hreyfingu í einu plani, sem þýðir að þeir greina ekki mun á erfiðleikastigi við göngu á flatlendi, upp stiga eða til dæmis við hjólreiðar og róður. Þeir greina ekki heldur þungaberandi hreyfingu eins og lyftingu lóða og þess háttar. Mælirinn er ekki vatnsheldur og því fellur til að mynda öll hreyfing í sundlaugum utan útreikninga á áætlaðri hreyfingu þátttakendanna.

Ályktanir

Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess að alltof lágt hlutfall 9 og 15 ára barna hreyfi sig nægjanlega lengi af meðalerfiðri og erfiðri ákefð dag hvern. Eins og í öðrum rannsóknum fundust neikvæð tengsl milli hreyfingar og holdafars 9 og 15 ára íslenskra barna. Einnig virðast drengir almennt hreyfa sig meira en stúlkur, og á það sérstaklega við um meðalerfiða og erfiða hreyfingu. Þessar niðurstöður benda til þess að íhlutana sé þörf til þess að auka meðalerfiða og erfiða hreyfingu barna á skólaaldri.

Þakkir

Rannsóknarteymið stendur í þakkarskuld við alla þá fjölmörgu þátttakendur rannsóknarinnar *Lífsstíll 9 og 15 ára Íslendinga* sem gáfu tíma sinn, þolinmæði og þrek í þágu verkefnisins. Eins á allt starfsfólk skólanna 18 sem lagði sig fram um að útvega okkur góða aðstöðu og svigrúm til mælinga þakkir skildar. Einnig þakkar rannsóknarteymið fyrir styrkveitingar frá Rannís, Íþrótta- og Ólympíusambandi Íslands (ÍSÍ), Rannsóknasjóðum Kennaraháskóla Íslands og Háskóla Íslands, menntamálaráðuneytinu og öllum þeim sem lögðu hönd á plóginn við framkvæmd rannsóknarinnar.

Heimildir

1. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ 2006; 174: 801-9.
2. World Health Organization. Physical activity and health in Europe: evidence for action. WHO Regional Office for Europe, Kaupmannahöfn 2006.
3. Lee IM, Buchner DM. The importance of walking to public health. Med Sci Sports Exerc 2008; 40(7 Suppl): S512-8.
4. Johannsson E, Arngrimsson SA, Thorsdottir I, Sveinsson T. Tracking of overweight from early childhood to adolescence in cohorts born 1988 and 1994: overweight in a high birth weight population. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 1265-71.
5. Jónsson SH, Héðinsdóttir M. Líkamsþyngd barna á höfuðborgarsvæðinu - er hlutfall barna yfir kjörþyngd hætt að aukast? Lýðheilsustöð og heilsugæsla höfuðborgarsvæðisins, Reykjavík 2010.
6. Chinapaw MJ, Mokkink LB, van Poppel MN, van Mechelen W, Terwee CB. Physical activity questionnaires for youth: a systematic review of measurement properties. Sports Med 2010; 40: 539-63.
7. Dencker M, Andersen LB. Health-related aspects of objectively measured daily physical activity in children. Clin Physiol Funct Imaging 2008; 28: 133-44.
8. Murphy SL. Review of physical activity measurement using accelerometers in older adults: considerations for research design and conduct. Prev Med 2009; 48: 108-14.
9. Ekelund U, Sjostrom M, Yngve A, et al. Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 275-81.
10. Trost SG, Ward DS, Moorehead SM, Watson PD, Riner W, Burke JR. Validity of the computer science and applications (CSA) activity monitor in children. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 629-33.

11. Guinhouya CB, Hubert H, Soubrier S, Vilhelm C, Lemdani M, Durocher A. Moderate-to-vigorous physical activity among children: discrepancies in accelerometry-based cut-off points. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 774-7.
12. Riddoch CJ, Mattocks C, Deere K, et al. Objective measurement of levels and patterns of physical activity. Arch Dis Child 2007; 92: 963-9.
13. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, et al. Daily physical activity in Swedish children aged 8-11 years. Scand J Med Sci Sports 2006; 16: 252-7.
14. Faghópur Lýðheilsustöðvar um ráðleggingar um hreyfingu. Ráðleggingar um hreyfingu. Bæklingur. Lýðheilsustöð, Reykjavík 2008.
15. Guinhouya CB, Lemdani M, Vilhelm C, Durocher A, Hubert H. Actigraph-defined moderate-to-vigorous physical activity cut-off points among children: statistical and biobehavioural relevance. Acta Paediatr 2009; 9: 708-14.
16. Treuth MS, Schmitz K, Catellier DJ, et al. Defining accelerometer thresholds for activity intensities in adolescent girls. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 1259-66.
17. Puyau MR, Adolph AL, Vohra FA, Butte NF. Validation and calibration of physical activity monitors in children. Obes Res 2002; 10: 150-7.
18. Magnusson KT, Sveinsson T, Arngrimsson SA, Johannsson E. Predictors of fatness and physical fitness in nine-year-old Icelandic school children. Int J Pediatr Obes 2008; 3: 217-25.
19. Riddoch CJ, Bo Andersen L, Wedderkopp N, et al. Physical activity levels and patterns of 9- and 15-yr-old European children. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 86-92.
20. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
21. Mattocks C, Leary S, Ness A, et al. Calibration of an accelerometer during free-living activities in children. Int J Pediatr Obes 2007; 2: 218-26.
22. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. Hum Nutr Clin Nutr 1985; 39 Suppl 1: 5-41.
23. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, McRitchie SL, O'Brien M. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. JAMA 2008; 30: 295-305.
24. Trost SG, Pate RR, Sallis JF, et al. Age and gender differences in objectively measured physical activity in youth. Med Sci Sports Exerc 2002; 34: 350-5.
25. Mark AE, Janssen I. Influence of bouts of physical activity on overweight in youth. Am J Prev Med 2009; 36: 416-21.
26. Internationl Obesity Task Force. Childhood obesity report. 2009; www.iotf.org/childhoodobesity.asp 23. nóvember 2009
27. Welk GJ, Corbin CB, Dale D. Measurement issues in the assessment of physical activity in children. Res Q Exerc Sport 2000; 71(2 Suppl): S59-73.
28. Fulton JE, Dai S, Steffen LM, Grunbaum JA, Shah SM, Labarthe DR. Physical activity, energy intake, sedentary behavior, and adiposity in youth. Am J Prev Med 2009; 37(1 Suppl): S40-9.
29. Powell KE, Roberts AM, Ross JG, Phillips MA, Ujamaa DA, Zhou M. Low physical fitness among fifth- and seventh-grade students, Georgia, 2006. Am J Prev Med 2009; 36: 304-10.
30. Kolle E, Steene-Johannessen J, Andersen LB, Anderssen SA. Seasonal variation in objectively assessed physical activity among children and adolescents in Norway: a cross-sectional study. Int J Behav Nutr Phys Act 2009; 6: 36.

Physical activity of 9 and 15 year old Icelandic children – Public health objectives and relations of physical activity to gender, age, anthropometry and area of living

Objective: The main objective of the study was to assess to what degree nine and fifteen year old Icelandic children followed the national physical activity (PA) guidelines for children set forth by the Icelandic Public Health Institute, which recommend no less than 60 minutes of moderate-to-vigorous physical activity a day (MVPA).
Material and methods: The study was conducted between September 2003 and January 2004 at eighteen randomly selected schools in the capital area of Reykjavik and towns and rural areas in the northeast. All nine years old (N=662) and fifteen years old (N=661) students were offered to participate. Half of the children were randomly chosen to partake in the PA part of the study where 176 nine-year-old and 162 fifteen-year-old children yielded usable data. We measured participants' height, weight and skinfold thickness and their PA by ActiGraph™ with respect to moderate-to-vigorous intensity (defined as counts >3400 cpm) and average volume.
Results: Only 5% of 9-year-old and 9% of 15 year-old students followed the recommended PA guidelines of at least 60 minutes a day of MVPA. MVPA was positively associated with sex (being a boy) and age, but negatively associated with skinfold thickness. Those living in the capital area of Reykjavik rather than in smaller towns and rural areas were likelier to accrue more minutes of MVPA per day.
Conclusion: The results highlight the importance of developing PA interventions targeting children of school age. It is important to research and evaluate different ways as to how these interventions should best be conducted.

ENGLISH SUMMARY

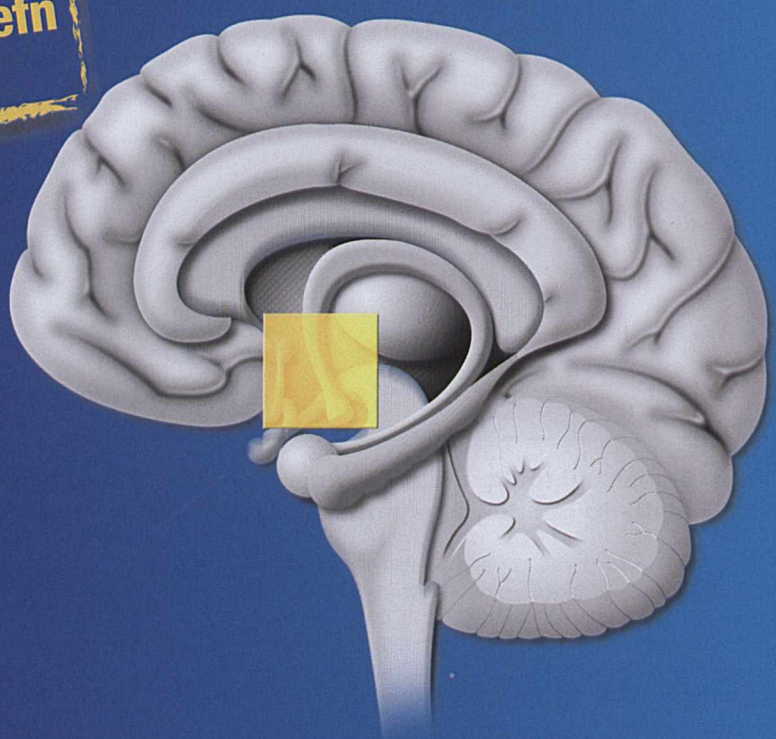
Magnusson K, Arngrimsson SA, Sveinsson Th, Johannsson E.
Physical activity of 9 and 15 year old Icelandic children – Public health objectives and relations of physical activity to gender, age, anthropometry and area of living. *Icel Med J 2011; 97: 75-81*
Key words: *physical activity, children, body composition, accelerometers.*
Correspondence: *Kristján Þór Magnússon, ktm@hi.is*

Barst: 21. janúar 2010, - samþykkt til birtingar: 5. desember 2010
Hagsmunatengsl: Engin

Valdoxan®
agómelatín

Fyrsta melatónínvirka þunglyndislyfið[1]

25 mg
ein tafla
tekin fyrir svefn
á kvöldin



- **Til meðferðar við alvarlegum þunglyndislotum**[1]
- **Skjótverkandi**[2,3,4]
- **Góð áhrif, bæði til styttri og lengri tíma**[5,6,7]
- **Bætir svefngæði**[3,7]
- **Þolist vel**[1,7]



1. Sérlyfjaskrártexti Valdoxan (SPC) 2. Kasper S, et al. *J Clin Psychiatry 2010* 3. Lemoine et al. *J Clin Psychiatry 2007* 4. Olié JP et al. *Int J Neuropsychopharmacol 2007*
5. Goodwin et al. *J Of Clinical Psychiatry 2009* 6. Kennedy SH and Ritzi S; *CNS Drugs 2010* 7. Kasper S, Hamon M, *World J Biol Psych 2009*

Sérlyfjatexti á bls. 128

Skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi tímabilið 1955-2004

Klínísk og meinafræðileg faraldsfræðirannsókn

Jón Gunnlaugur Jónasson[1,3,4]
líffærameinafræðingur

Jón Hrafnkelsson[2]
krabbameinslæknir

Elínborg Ólafsdóttir[3]
verkfræðingur

Lykilorð: skjaldkirtilskrabbamein, vefjagerð æxla, TNM-stigun, nýgengi, faraldsfræði.

[1]Rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala, [2]krabbameinslækningadeild Landspítala, [3]Krabbameinsskrá Íslands hjá Krabbameinsfélagi Íslands, [4]læknadeild HÍ.
Fyrirspurnir og bréfaskipti: Jón Gunnlaugur Jónasson, líffærameinafræðingur, rannsóknarstofu í meinafræði Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.
jongj@landspitali.is

Ágrip

Inngangur: Krabbamein í skjaldkirtli eru fremur sjaldgæf æxli þó þau hafi verið óvenju algeng á Íslandi. Meinafræðiflokkun og TNM-stigun æxlanna hefur breyst á undanförnum áratugum. Tilgangur rannsóknarinnar var að endurskoða öll skjaldkirtilskrabbamein á 50 ára tímabili, meta horfur sjúklinga og kanna breytingar.

Efniviður og aðferðir: Upplýsingar fengust hjá Krabbameinsskrá Íslands um skjaldkirtilskrabbamein greind á Íslandi 1955-2004. Greiningardagur, kyn og aldur sjúklinga var skráð. Öll vefjasýni voru endurmetin, æxlin endurflokkuð og TNM-stig ákvarðað. Einungis æxli greind í lifandi sjúklingum komu inn í þessa rannsókn. Athugað var hvaða þættir höfðu áhrif á lifun sjúklinga og hverjir þeirra reyndust sjálfstætt marktækir.

Niðurstöður: Alls greindust 805 skjaldkirtilskrabbamein á tímabilinu, þar af 588 í konum. Meðalaldur kvenna var 51 ár en karla 58 ár. Marktækar sveiflur á nýgengi komu fram en nýgengið jókst þó lítið á síðustu áratugum rannsóknartímans. Hlutfall totumyndandi krabbameins var í heild um 80% og T0-T2 stig æxla um 66%. Þessi hlutföll breyttust lítið, einkum síðustu fjóra áratugina. Æxli í konum greindust almennt á lægra TNM-stigi. Sjúkdómssértæk fimm ára lifun var 88% og jókst marktækt á rannsóknartímanum. Við fjölbreytugreiningu var aldur við greiningu, greiningarár, vefjagerð og TNM-stig allt sjálfstæðir þættir sem höfðu áhrif á horfur sjúklinga.

Ályktun: Nýgengi skjaldkirtilskrabbameins hérlendis er ekki lengur hátt miðað við ýmis nágrannalönd. Kyn reyndist ekki sjálfstætt marktækur áhættuþáttur varðandi lifun. Hins vegar var greiningarár sjálfstæður þáttur sem getur bent til að meðferð hafi orðið árangursríkari.

Inngangur

Krabbamein í skjaldkirtli eru ekki meðal algengustu illkynja æxla. Þau hafa hins vegar verið óvenjulega algeng á Íslandi í samanburði við hin Norðurlöndin og aðrar vestrænar þjóðir.[1-3] Þau eru um 3% allra greindra krabbameina í landinu og eru talsvert algengari meðal kvenna en karla.[1] Orsakir skjaldkirtilskrabbameina eru ekki ljósar en vitað er að jónandi geislun er sá áhættuþáttur sem best hefur verið tengdur við myndun þessara æxla.[4] Aðallega er um að ræða fjórar meginvefjagerðir illkynja æxla sem uppruna eiga í kirtlinum. Hér er átt við totumyndandi krabbamein (*papillary carcinoma*), skjaldbúskrabbamein (*follicular carcinoma*), merggerðarkrabbamein (*medullary carcinoma*) og villivaxtarkrabbamein (*anaplastic carcinoma*). Sjaldgæfari tegundir eru til að mynda flöguþekjukrabbamein, eitilfrumuæxli og sarkmein, en einnig koma til afar sjaldan meinvörp til skjaldkirtils. Vefjafræðilegt útlit skjaldkirtilskrabbameina er margvíslegt og horfur sjúklinga eru mjög breytilegar eftir tegund æxlanna. Þannig hafa sjúklingar með vissar tegundir skjaldkirtilskrabbameina afar góðar horfur í samanburði við krabbamein almennt, meðan aðrar tegundir meinsins eru meðal illvígustu krabbameina sem þekkjast.[5]

Höfundar hafa lengi unnið að rannsóknum á skjaldkirtilskrabbameinum á Íslandi og þegar hafa birst greinar um faraldsfræði og meinafræði þessara æxla hér á landi fram til 1990.[6-8] Þessi rannsókn er því framhald af fyrri vinnu höfunda.

Markmiðið með þessari rannsókn er að gefa yfirlit yfir faraldsfræði skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi yfir hálfa öld þar sem endurskoðun hefur farið fram á meinafræði æxlanna, stigun, gerð og tengsl klínískra og meinafræðilegra þátta við lífshorfur sjúklinga könnuð.

Efniviður og aðferðir

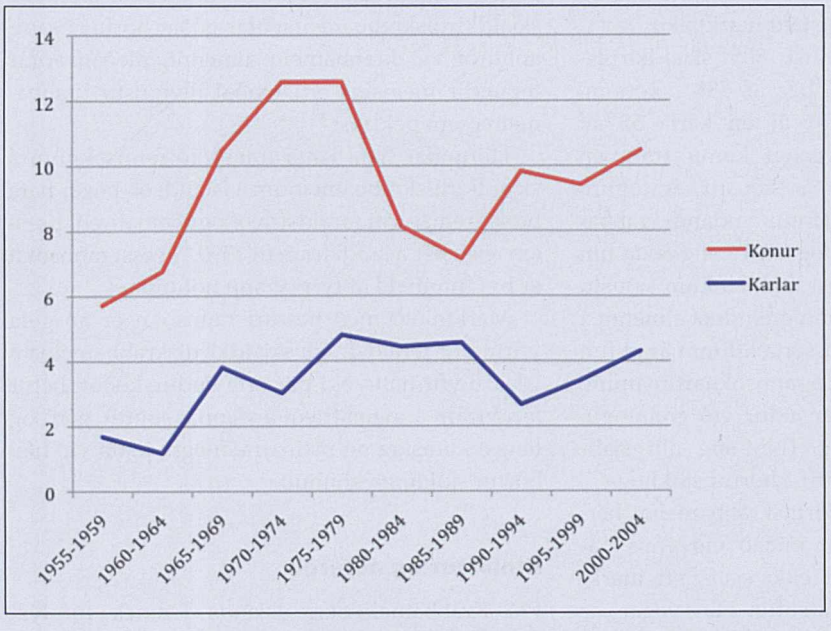
Frá Krabbameinsskrá Íslands fengust upplýsingar um alla sjúklinga sem greindust með skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi á tímabilinu 1955-2004, eða alls 1025 einstaklinga. Þessi sjúkdómur greinist alloft óvænt við krufningu. Á rannsóknartímabilinu greindust alls 173 einstaklingar á þann hátt, en ákveðið var að binda þessa rannsókn eingöngu við þá sem greindust með æxlið í lifanda lífi, eða 852 sjúklinga alls. Öll vefjasvör sjúklinga og krufningaskýrslur voru yfirfarin. Vefjasýni voru fengin frá Rannsóknarstofu Háskólans í meinafræði á Landspítala, meinafræðideild

Tafla I. *Flæðiskema yfir sjúklinga í rannsóknarhóp.*

	Fjöldi
Heildarfjöldi 1955-2004	1025
Tilviljanagreining við krufningu	173
Ekki krabbamein við endurmat	47
Fjöldi tilfella í nýgengisútreikningum	805
Sjúklingar eingöngu klínískt greindir	9
Sjúklingar greindir með fínnálarástungu	7
Flöguþekjukrabbamein	2
Heildarfjöldi tilfella í endanlegri rannsókn	787

Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri og Vefjarannsóknarstofunni í Reykjavík (Álfheimum 74). Öll vefjasýni voru yfirfarin af meinafræðingi og greining endurskoðuð samkvæmt viðurkenndri flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.[9] Úr sjúkraskrám fengust upplýsingar um afdrif sjúklinganna og einng staðfesting og eftir atvikum ítarlegri upplýsingar um stigun krabbameinsins.

Eftir endurskoðun allra vefjasýna voru 47 einstaklingar ekki taldir hafa haft skjaldkirtilskrabbamein miðað við núgildandi skilgreiningar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.[9] Oftast var hér um að ræða skjaldbúskrabbamein, sem við endurflokkun töldust góðkynja æxli og sum totumyndandi æxli töldust einnig við endurskoðun aðeins vera góðkynja mein. Í einu tilfelli reyndist við endurmat um eitilfrumuæxli að ræða en ekki þekjufrumukrabbamein og féll það utan þessarar rannsóknar. Alls greindust því 805 einstaklingar með skjaldkirtilskrabbamein í lifanda lífi á tímabilinu og eru almennir útreikningar á nýgengi í þessari rannsókn unnir út frá þessum fjölda.



Mynd 1. *Árlegt aldursstaðlað nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004 (nýgengi af 100.000 miðað við alþjóðlegan aldursstaðal).*

Af þessum 805 tilfellum voru níu sjúklingar (rúmlega 1%) eingöngu greindir klínískt og vefjagerð æxlis því með öllu óviss. Sjö tilfelli voru aðeins greind með fínnálarástungu á meininu (tæplega 1%). Þrjú þessara meina voru talin totumyndandi krabbamein í frumugreiningu, en þeir einstaklingar létust ekki úr skjaldkirtilskrabbameini. Hin fjögur tilfellin voru greind með illa þroskuð krabbamein, sennilega af villivaxtarkrabbameinsgerð. Þeir einstaklingar létust allir fljótlega eftir greiningu úr skjaldkirtilskrabbameini. Klínískt greind skjaldkirtilskrabbamein og mein greind eingöngu með frumumeinafræðirannsókn reyndust í heild aðeins um 2% greindra skjaldkirtilskrabbameina á landinu á þeirri hálfu öld sem hér er til rannsóknar. Vefjameinafræðileg greining var því gerð á um 98% greindra tilfella. Við endurskoðun vefjasýna voru æxlin flokkuð í viðurkenndar meinafræðigerðir. Það eru fjórar megingerðir sem mynda yfirgnæfandi hluta allra illkynja meinsemda í skjaldkirtli og þær nefnast totumyndandi krabbamein, skjaldbúskrabbamein, villivaxtarkrabbamein og merggerðarkrabbamein.[9]

Eftir endurskoðun vefjagreininga reyndust tvö mein flöguþekjukrabbamein, sem er afar sjaldgæf og tiltölulega nýlega viðurkennd gerð skjaldkirtilskrabbameina. Öll önnur mein var unnt að flokka í þær fjórar megingerðir sem best eru þekktar og hafa verið allvel skilgreindar, samanber hér að ofan. Að frátöldum almennum nýgengisútreikningum var ákveðið að binda aðra úrvinnslu á niðurstöðum rannsóknarinnar við þessar megingerðir sem staðfest voru með vefjagreiningu, eða alls 787 tilfelli (sjá töflu I).

Rannsóknarhópurinn var skoðaður með tilliti til kyns, aldurs við greiningu, greiningarárs, vefjagerðar og TNM-stigunar (TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eitlar, M, metastases = meinvörp). Stuðst var við sjöttu útgáfu AJCC frá 2002 við TNM-flokkun æxlanna.[10] T0 vísar til þess að frumæxlið í skjaldkirtlinum hafi ekki fundist. T1-æxli eru minni eða ekki stærri en 2 cm. T1-æxlum er ennfremur skipt í tvennt, annars vegar æxli sem eru 1 cm og minni (T1a) og hins vegar æxli sem

Tafla II. Skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi 1955-2004. Fjöldi, hlutfall og meðalaldur sjúklinga sem greinast með skjaldkirtilskrabbamein, flokkað eftir vefjagerð.

	Fjöldi og hlutfall (%)			Meðalaldur		
Vefjagerð	Karlar	Konur	Alls	Karlar	Konur	Alls
Totumyndandi krabbamein	160 (75)	472 (83)	632 (81)	56	49	51
Skjaldbúskrabbamein	35 (16)	61 (11)	96 (12)	62	54	57
Merggerðarkrabbamein	9 (4)	8 (1)	17 (2)	52	55	53
Villivaxtarkrabbamein	11 (5)	31 (5)	42 (5)	68	71	70
	215 (100)	572 (100)	787 (100)	58	51	53

Tafla III. *Breytingar á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004 og hlutfallslegum fjölda eftir vefjagerð.*

	1955-1964		1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004	
	Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)	
Vefjagerð	Karlar (n=10)	Konur (n=52)	Karlar (n=34)	Konur (n=119)	Karlar (n=52)	Konur (n=118)	Karlar (n=52)	Konur (n=124)	Karlar (n=67)	Konur (n=159)
Totumyndandi krabbamein	0,8 (60)	3,9 (65)	2,6 (76)	9,5 (81)	3,5 (79)	8,4 (82)	2,5 (68)	6,9 (82)	3,0 (78)	8,9 (90)
Skjaldbúskrabbamein	0,3 (20)	1,0 (17)	0,4 (12)	1,4 (12)	1,0 (21)	1,0 (10)	0,8 (22)	1,0 (11)	0,3 (9)	0,7 (7)
Merggerðarkrabbamein	0 (0)	0,4 (6)	0,1 (3)	0 (0)	0 (0)	0,1 (2)	0,1 (4)	0,2 (2)	0,3 (4)	0,1 (1)
Villivaxtarkrabbamein	0,2 (20)	0,6 (12)	0,3 (9)	0,5 (7)	0 (0)	0,5 (6)	0,2 (6)	0,3 (5)	0,2 (9)	0,2 (2)
Alls	1,3 (100)	5,9 (100)	3,4 (100)	11,5 (100)	4,6 (100)	10,0 (100)	3,6 (100)	8,4 (100)	3,8 (100)	9,9 (100)

* Árlegt aldursstaðlað nýgengi af 100.000 miðað við alþjóðlegan aldursstaðal.

eru stærri en 1 cm, en ekki stærri en 2 cm (T1b). T2-æxli er stærrra en 2 cm en ekki stærra en 4 cm. T3-æxli er stærra en 4 cm en ekki vaxið út í aðliggjandi vefi. Ef vöxtur er út fyrir skjaldkirtilinn er um T4-æxli að ræða, óháð stærð. N1 táknar meinvörp í eitlum og M1 táknar að fjarmeinvörp séu til staðar. Á fyrstu áratugum rannsóknarinnar gat verið erfitt að meta nákvæmlega stærð æxlanna, en á þeim tíma var stærðin gjarnan borin saman við fuglsegg í sjúkraskrám og meinafræðisvörum, til dæmis kríuegg, dúfuegg eða gæsaregg. Einnig komu fyrir orðin gómstór, krónustór eða sveskja og vínber. Þetta ber að hafa í huga þegar skoðaðar eru breytingar á stærð æxlanna á rannsóknartímabilinu. Við ákvörðun stærðar æxlis og T-stigs í rannsóknarniðurstöðum, var ákveðið að áætla stærð í sentimetrum miðað við eðlilegt viðmið uppgefinnar eggstærðar eða annars stærðarviðmiðs.

Horfur sjúklinga voru reiknaðar með tilliti til ofangreindra þátta. Hluti þessa sjúklingahóps hefur verið kynntur áður[6,8] en í þessari rannsókn er gerð grein fyrir niðurstöðum á 50 ára rannsóknartímabili.

Útreikningar á nýgengi voru gerðir í excel og staðlað með alþjóðlegum aldursstaðli (world).

Til að meta áhrif greiningarárs, greiningaraldurs, kyns, TNM-stigunar og vefjagerðar á líkur þess að deyja úr skjaldkirtilskrabbameini var beitt aðferð Cox (*maximum-likelihood, proportional hazard model*) og reiknað hættuhlutfall (Hazard Ratio, HR) og 95% öryggisbil. Gerð var bæði einbreytu- og fjölbreytugreining. Talningar, Kaplan-Meier lifunarrit og útreikningar hættuhlutfalls voru unnin í tölvuforritinu Stata/IC 10.0 for Windows.

Leyfi fyrir rannsókninni hafa fengist frá Persónuvernd (tilvísunarnúmer: PV/2006090518) og Vísindasiðanefnd (tilvísananúmer: VSN00/002/SI/ og VSNb2006010014/03-12).

Niðurstöður

Af þeim 805 einstaklingum sem greindust með skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi á þeirri hálfri öld sem til skoðunar var í þessari rannsókn voru 217 í körlum og 588 í konum. Meðalaldur karla við greiningu var 58 ár og meðalaldur kvenna 51 ár. Á mynd 1 sést línurit yfir breytingar á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins hjá báðum kynjum á þessu 50 ára tímabili eftir endurmat vefjagreininga. Nýgengi þessara meina á Íslandi var að meðaltali 3,4 af 100.000 hjá körlum og 9,3 af 100.000 hjá konum og var því tæplega þrefalt hærra hjá konum en körlum á rannsóknartímabilinu. Nýgengið var nokkuð sveiflukennt milli tímabila og var marktækur munur bæði hjá körlum og konum milli tímabilsins 1955-64 og við seinni 40 ár rannsóknartímans (p-gildi <0,05 fyrir bæði kyn).

Frekari vinnsla var bundin við þau 98% einstaklinga sem greindust með einhverja af fjórum skilgreindum meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina í vefjafræðilegri rannsókn á æxli. Rannsóknarhópurinn var því alls 787 einstaklingar, 572 konur og 215 karlar.

Í töflu II sést heildarfjöldi, hundraðshlutfall, kynskipting og meðalaldur sjúklinga í öllum meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi tímabilið 1955-2004. Totumyndandi krabbamein var langalgengasta vefjagerð greindra skjaldkirtilskrabbameina hér á landi, eða um 80% allra æxlanna.

Tafla III sýnir nýgengi einstakra vefjagerða, skipt niður í fimm 10 ára tímabil. Þar kemur fram hlutfall hverrar vefjagerðar fyrir sig, skipt eftir kynjum. Í töflunni sést að nýgengi totumyndandi krabbameina var hæst bæði hjá körlum og konum öll tímabilin. Hæst var það hjá konum sem greindar voru á tímabilinu 1995-2004, eða alls um 90% meinanna. Nýgengi skjaldbúskrabbameina var næstalgengast öll tímabilin hjá báðum kynj-

Tafla IV. *TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi 1955-2004.*

	Fjöldi og hlutfall (%)		
TNM-flokkun	Karlar	Konur	Alls
T0	3 (1)	5 (1)	8 (1)
T1	44 (21)	222 (39)	266 (34)
T2	68 (32)	178 (31)	246 (31)
T3	22 (10)	42 (7)	64 (8)
T4	78 (36)	125 (22)	203 (26)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)
N0	123 (57)	431 (75)	554 (70)
N1	92 (43)	141 (25)	233 (30)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)
M0	199 (93)	542 (95)	741 (94)
M1	16 (7)	30 (5)	46 (6)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)

(TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eitlar, M, metastases = meinvörp)

um. Vegna þess hve villivaxtarkrabbamein og merggerðarkrabbamein voru fátíð er talsverður breytileiki í nýgengi þessara meina milli tímabila.

Tafla IV sýnir TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina, skipt eftir kynjum og aðgreint eftir T-, N- og M- stigi æxlanna. Þar kemur fram að konur greindust oftar með lægra T-stig, N-stig og M-stig heldur en karlar. Í töflu V sjást breytingar á T-stigi æxla skipt eftir fimm 10 ára tímabilum. Þar sést að fyrsta 10 ára tímabilið sker sig úr hvað varðar stærð æxla við greiningu. Hlutfall stærri æxla (T3+T4) og minni æxla (T1+T2) hefur ekki breyst marktækt á tímabilinu, hvorki hjá körlum né konum (karlar p=0,53 og konur p=0,96).

Fimm ára sjúkdómssértæk lifun sjúklinga yfir allt tímabilið í heild var 88% og jókst frá fyrri helmingi rannsóknartímans (1955-1979) til síðari helmings (1980-2004) úr 81% upp í 92% (p-gildi <0,001). Samsvarandi 10 ára sjúkdómssértæk lifun milli samsvarandi tímabila jókst úr 77% upp í 89% (p<0,001). Á myndum 2 og 3 eru sýnd Kaplan-Meier lifunarlínurit þar sem fram kemur sjúkdómssértæk lifun. Á mynd 2 eru sýnd lifunarlínurit þeirra sem greindir voru með mismunandi meginvefjagerðir skjaldkirtilskrabbameina. Lifun þeirra sem greinast með totumyndandi krabbamein og skjaldbúskrabbamein var svipuð (p=0,98) og var 15 ára lifun sjúklinga með báðar þessar tegundir sú sama, eða 85%. Fimm ára lifun sýnir þó að 94% sjúklinga með totumyndandi æxli voru á lífi eftir 5 ár en 90% þeirra sem greindust með skjaldbúskrabbamein. Nánast allir þeir sem greindust með villivaxtarkrabbamein dóu innan árs frá greiningu.

Lifunarlínurit sem skiptir meinum upp eftir mismunandi TNM-stigi er sýnt á mynd 3. Sjúklingar með mein á stigi I höfðu langbestar horfur, en sjúklingar með mein á stigi IV verstar horfur.

Í Cox-einbreytugreiningu kom fram að greiningarár, greiningaraldur, kyn, TNM-stig og vefjagerð æxlanna voru allt mjög marktækir þættir hvað varðar horfur (p<0,05). Í Cox-fjölbreytugreiningu sem sýnd er í töflu VI kom fram að greiningarár, greiningaraldur, TNM-stig æxla og vefjagerð æxla voru allt sjálfstætt marktækir þættir hvað varðar lifunarhorfur sjúklinga. Kyn sjúklinga reyndist ekki sjálfstætt marktækur áhrifaþáttur á horfur í fjölbreytugreiningu.

Umræður

Rannsókn okkar sýnir að nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi jókst mjög hratt fyrsta hluta tímabilsins. Einkum var nýgengið hátt á árabilinu 1965-80 en hefur haldist nokkuð stöðugt síðan. Í samanburði við aðrar þjóðir var tíðni þessa sjúkdóms hér á landi með því hæsta sem gerðist í heiminum á tímabilinu 1965-80 og tvisvar til þrisvar sinnum hærri en í löndunum í kringum okkur.[11,13] Á þessu hefur orðið breyting hin síðari ár. Í mörgum nágrannalöndum Íslands hefur orðið mikil aukning á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins, aðallega á síðustu einum til tveimur áratugum síðustu aldar.[2,3,12-15] Þessi aukning er rakin til fjölgunar á litlum totumyndandi krabbameinum sem eru minna en tveir sentímetrar í þvermál. Deilt hefur verið um hvort hér sé um raunverulega aukningu á þessum sjúkdómi að ræða eða hvort þessi breyting sé tilkomin vegna bættra greiningaraðferða eins og ómskoðana og sneiðmynda af skjaldkirtli sem síðan leiða til fínnálarástungna úr grunsamlegum hnútum.[12] Þessi breyting á nýgengi sjúkdómsins í öðrum löndum hefur leitt til þess að nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi er nú mjög sambærilegt við það sem kynnt er í mörgum öðrum vestrænum löndum.

Við yfirferð vefjasýna skjaldkirtilsæxla á þessari hálfu öld sem rannsóknin tók til varð breyting á flokkun æxlanna og talsverður fjöldi æxla (alls 47 tilfelli) sem áður höfðu talist til krabbameina í skjaldkirtli voru endurflokkuð sem góðkynja mein. Þar sem svo mikil breyting varð á fjölda æxla vekur það upp þá spurningu hvort skjaldkirtilsmein hafa ef til vill verið ofmetin á Íslandi, með of miklum fjölda greindra krabbameina í samanburði við nágrannaþjóðir, og að það gæti skýrt hið óvanalega háa nýgengi slíkra æxla hér á landi fyrr á árum. Þessu hafna höfundar þar sem ekkert bendir til að greiningaraðferðir skjaldkirtilskrabbameina hér á landi hafi verið

Tafla V. *Breytingar á T-stigi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004, skipt í fimm tíu ára tímabil.*

	1955-1964		1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004	
T-stig	Karlar	Konur	Karlar	Konur	Karlar	Konur	Karlar	Konur	Karlar	Konur
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
T1a	0 (0)	2 (4)	2 (5)	23 (19)	4 (8)	29 (25)	2 (4)	37 (30)	11 (16)	45 (28)
T1b	0 (0)	2 (4)	4 (12)	12 (10)	8 (15)	20 (17)	6 (11)	22 (18)	10 (15)	35 (22)
T2	2 (20)	16 (31)	14 (41)	53 (45)	21 (40)	37 (31)	17 (33)	33 (26)	14 (21)	38 (24)
T3	1 (10)	9 (17)	8 (24)	8 (7)	3 (6)	11 (9)	4 (8)	6 (5)	6 (9)	8 (5)
T4	7 (70)	23 (44)	6 (18)	23 (19)	16 (31)	21 (18)	23 (44)	26 (21)	26 (39)	33 (21)
samtals	10 (100)	52 (100)	34 (100)	119 (100)	52 (100)	118 (100)	52 (100)	124 (100)	67 (100)	159 (100)

frábrugðnar því sem gerðist í öðrum löndum á þeim tíma. Þessu til stuðnings er vísað í sænska rannsókn sem er nokkuð lík okkar rannsókn varðandi endurskoðun vefjasýna afturvirkt og kemur þar fram sambærileg breyting greininga í ljósi viðurkenndra skilgreininga síðari tíma.[3]

Hlutfall karla og kvenna hefur haldist svipað á rannsóknartímabilinu og meinin eru um tvisvar til þrisvar sinnum algengari hjá konum. Meðalaldur kvenna er heldur lægri en meðalaldur karla. Bæði þessi atriði eru sambærileg við það sem aðrir hafa fundið.[12,13]

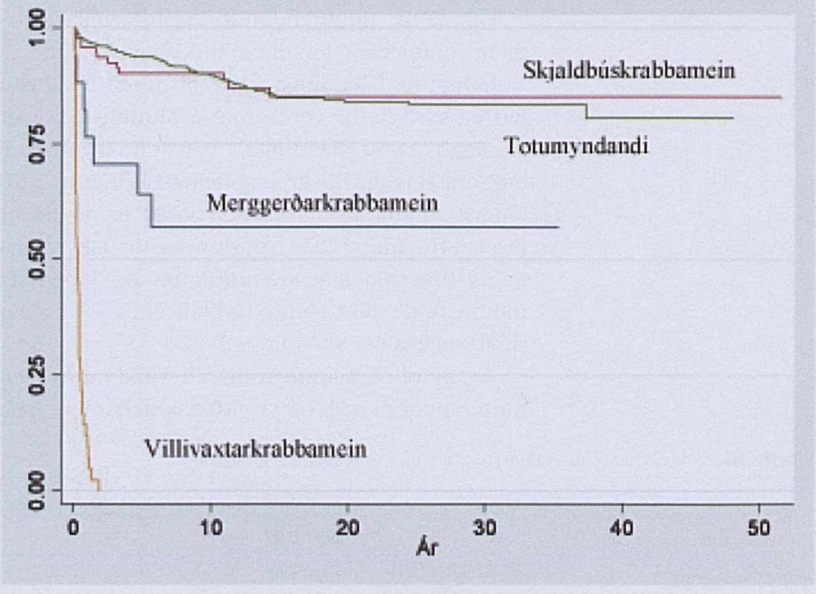
Einn meginstyrkleiki þessarar rannsóknar er að öll sýni frá vefjafræðilega greindum skjaldkirtilskrabbameinum voru endurmetin með tilliti til greiningar og æxlin flokkuð í viðurkenndar meingerðir. Endurmat vefjasýna leiddi til verulegra breytinga á mati á þeim skjaldkirtilskrabbameinum sem greind höfðu verið hérlendis, einkum á fyrri hluta rannsóknartímabilsins. Þetta á við allmörg mein sem við endurskoðun sýna töldust totumyndandi krabbamein en höfðu áður gjarnan verið talin skjaldbúskrabbamein eða blönduð æxli. Einnig voru ýmis mein sem talin höfðu verið totumyndandi krabbamein aðeins talin vera hrörnunarbreytingar í hnútóttum ofvexti kirtils við endurskoðun.

Totumyndandi krabbamein eru yfirgnæfandi meirihluti æxlanna, eða alls um 80% (tafla I og tafla II). Þetta hlutfall hefur haldist nokkuð svipað á öllu tímabilinu og jafnvel hækkað aðeins síðara hluta þess þó það sé ekki marktækt. Ámóta hátt hlutfall totumyndandi æxla finnst einnig í flestum rannsóknum á skjaldkirtilskrabbameinum á Vesturlöndum.[12, 13] Merggerðarkrabbamein eru sjaldgæfari á Íslandi en kynnt er í öðrum löndum.[16] Villivaxtarkrabbamein voru í heild um 5%, sem er hærra hlutfall en aðrar rannsóknir sýna.[14,17] Hins vegar er athyglisvert að villivaxtarkrabbameinum virðist heldur fara fækkandi sem hlutfall allra meina, þó þetta sé ekki marktækt. Talið er að einhver hluti totumyndandi æxla og einnig skjaldbúsgerðar æxla umbreytist í villivaxtarkrabbamein.

Athyglisvert er að skoða hlutfall skjaldkirtilskrabbameina innan hvers T-flokks æxla og breytingu hlutfalls þeirra á rannsóknartímanum, samanber töflu IV. Stærð og umfang skjaldkirtilskrabbameina hefur ekki tekið marktækum breytingum á rannsóknartímanum, einkum eru afar litlar breytingar eftir 1965.

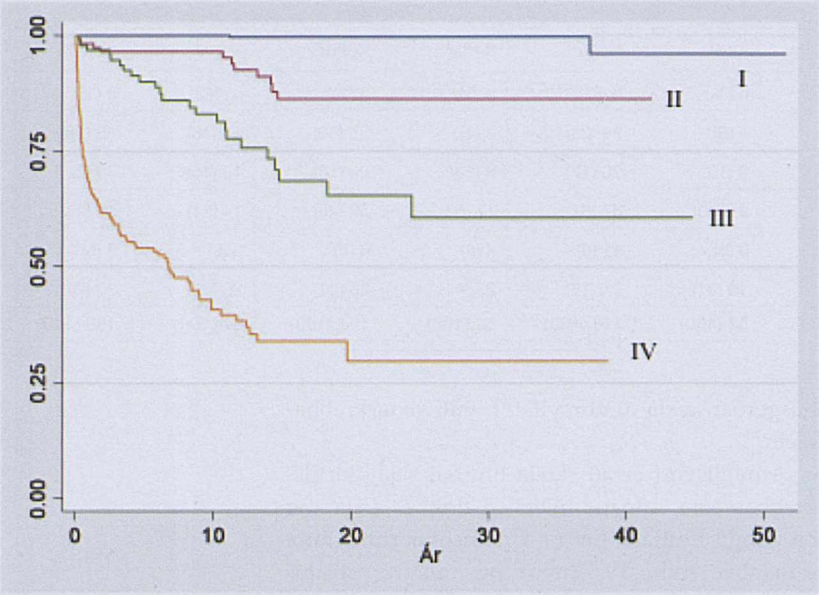
Hið háa nýgengi sjúkdómsins sem fram kom fljótt hér á landi, en hefur síðan verið að koma fram hjá öðrum vestrænum þjóðum, getur verið vísbending um að árvekni fyrir sjúkdómnum hafi verið meiri hér á landi á rannsóknartímabilinu en annars staðar. Það gæti hafa leitt til þess að

Mynd 2. *Lifunarrit eftir meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina.*



Fjöldi í áhættu	í upphafi	eftir 5 ár	eftir 10 ár	eftir 15 ár
Totumyndandi krabbamein	631	511	372	257
Skjaldbúskrabbamein	96	80	64	45
Merggerðarkrabbamein	17	11	8	4
Villivaxtarkrabbamein	42	0	0	0

Mynd 3. *Lifunarrit eftir TNM-flokkun.*



Fjöldi í áhættu	í upphafi	eftir 5 ár	eftir 10 ár	eftir 15 ár	eftir 20 ár
TNM I	382	346	275	212	166
TNM II	117	102	80	51	40
TNM III	97	75	52	26	21
TNM IV	190	80	40	18	8

lítil æxli greindust hérlendis, meðan þau uppgötvuðust síður hjá þeim þjóðum sem höfðu lægra nýgengi á sama tíma. Höfundum er ekki kunnugt um að aðrar greiningaraðferðir hafi verið notaðar hér á landi en í nágrannalöndunum.

Há tíðni totumyndandi skjaldkirtilskrabbameina hefur verið tengd við mikla joðneyslu.[18]

Joðneysla Íslendinga var talin mikil á síðustu öld og sýnt hefur verið fram á hlutfallslega hátt joðmagn í fæðu Íslendinga.[19] Það er hugsanlegt að há tíðni skjaldkirtilskrabbameina í kringum 1970 tengist mikilli fiskneyslu, en vitað er að fiskur inniheldur mikið joð. Neyslumynstur Íslendinga hefur breyst á síðustu áratugum og joðneysla minnkað, en slíkt gæti hafa haft áhrif á nýgengi sjúkdómsins hér á landi.[19]

Á mynd 2 kemur fram að sjúklingur með totumyndandi æxli og skjaldbúskrabbamein hafa svipaðar og í heild mjög góðar lífshorfur. Þeir sem greindust með villivaxtarkrabbameinið deyja flestir innan árs frá greiningu meinsins. Þetta samsvarar mjög vel niðurstöðum erlendra rannsókna.[5,20]

Niðurstöður einbreytugreiningar sýna að TNM-stigun, vefjagerð æxlanna, aldur sjúklinga við greiningu, kyn og greiningarár æxlis reyndust hvert fyrir sig hafa marktæk áhrif á horfur sjúklinga. Þeir sem eru yngri við greiningu hafa betri horfur en þeir sem eldri eru. Áður hefur verið sýnt fram á þetta á afgerandi hátt, sem leitt hefur til þess að aldur hefur verið tekinn inn í TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina og er þetta eina krabbameinið þar sem slíkt er gert.

Konur hafa almennt betri horfur en karlar í rannsókninni, en hins vegar er kyn ekki sjálfstætt marktækur þáttur þegar beitt er fjölbreytugreiningu Cox (tafla V). Almennt betri horfur kvenna með sjúkdóminn voru því ekki raunverulega betri þegar búið var að leiðrétta fyrir öðrum áhrifaþáttum eins og TNM-stigi, vefjagerð, aldri við greiningu og greiningarári æxlis.

Þessar niðurstöður gefa til kynna að þeir sem hafa greinst með skjaldkirtilskrabbamein á síðustu árum hafi betri horfur en þeir sem greindust með slík mein fyrir áratugum síðan. Nærtæk skýring á því að horfur sjúklinga með skjaldkirtilskrabbamein séu að batna á þeirri hálfu öld sem rannsóknin tekur til, er að meðferð sjúkdómsins sé að skila bættum árangri. Unnt er að leiða líkur að þessu þar sem rannsóknin sýnir fram á að ekki er verið að greina marktækt minni æxli á síðari árum rannsóknartímans og ekki er heldur verið að greina marktækt hærra hlutfall æxlisgerða sem hafa afgerandi betri horfur en aðrar. Allir þeir þættir sem vitað er að hafi áhrif á horfur sjúklinga voru teknir inn í fjölbreytugreiningu. Eftir stendur greiningarár sem sjálfstæður áhrifaþáttur um horfur, samanber töflu V. Það verður því að telja rök fyrir að álykta að meðferð skili bættum árangri á síðara hluta rannsóknartímans. Þær meginbreytingar sem höfundum er kunnugt um varðandi meðferð skjaldkirtilskrabbameina á rannsóknartímanum eru tilkoma geislajoðmeðferðar upp úr 1970, en einnig hafa skurðaðgerðir breyst og síðari hluta rannsóknartímans varð algengara að nema á brott allan skjaldkirtilinn í stað þess að fjarlægja hluta hans eða einungis nema brott æxlishnút, sem gjarnan var gert hér áður fyrr.

Tafla VI. *Niðurstöður Cox-fjölbreytugreiningar (multivariate analysis)*

	Hættuhlutfall	95% öryggisbil	P-gildi
Greiningarár	0,96	0,94-0,97	<0,001
Greiningaraldur	1,04	1,03-1,06	<0,001
Kyn	1,09	0,76-1,58	0,636
Meginvefjagerðir*	2,54	2,14-3,02	<0,001
TNM-stigun	3,64	2,82-4,69	<0,001

*Totumyndandi krabbamein, skjaldbúskrabbamein, merggerðarkrabbamein, villivaxtarkrabbamein
TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eitlar, M, metastases = meinvörp

Heimildir

1. Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi - Upplýsingar úr Krabbameinsskrá fyrir tímabilið 1957-2007. [ritstjórar]. Krabbameinsfélagið; Reykjavík 30. apríl 2008.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.6. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society 2010 (www.ancr.nu).
3.. Lundgren CI, Hall P, Ekbom A, Frisell J, Zedenius J, Dickman PW. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid acancer. Int J Cancer 2003; 106: 569-73.
4. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005; 1: 82-91.
5. Colonna M, Grande E, Jonasson JG, Eurocare Working G. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCARE-3 study). Eur J Cancer 2006; 42: 2598-608.
6. Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Nuclear DNA analysis and prognosis in carcinoma of the thyroid gland. A nationwide study in Iceland on carcinomas diagnosed 1955-1990. Virchows Arch 1994; 425: 349-55.
7. Hrafnkelsson J, Jonasson JG, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Tulinius H. Thyroid cancer in Iceland 1955-1984. Acta Endocrinol (Copenh) 1988; 118: 566-72.
8. Jonasson JG, Hrafnkelsson J, Bjornsson J. Tumours in Iceland. 11. Malignant tumours of the thyroid gland. A histological classification and epidemiological considerations. APMIS 1989; 97: 625-30.
9. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. World Health Organization Classification of tumours. In: C Eng, editor. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon 2004.
10. Thyroid. In: Greene FL, editor. AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual / American Joint Committee on Cancer. 6th. Springer, New York 2002: 77-9.
11. Cancer incidence in five continents. Volume IV. IARC Sci Publ 1982: 1-807.
12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295: 2164-7.
13. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann Endocrinol (Paris) 2010; 71: 95-101.
14. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 784-91.
15. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. Br J Cancer 2001; 85: 1335-9.
16. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. Surg Clin North Am 2009; 89: 1193-204.
17. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, et al. Thyroid cancer: Is the incidence rise abating? Eur J Endocrinol 2009; 160: 71-9.
18. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in iodide rich area: a histopathological study. Cancer 1977; 39: 215-22.
19. Sigurðsson G, Franzson L. Joðútskilnaður í þvagi íslenskra karla og kvenna. Læknablaðið 1988; 74: 179-81.
20. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97: 418-28.

Thyroid cancer in Iceland in the period 1955-2004. A clinico-pathological and epidemiological study

Introduction: Thyroid cancer has been unusually common in Iceland. Histological classification and TNM-staging has altered somewhat in the last decades. The aim of this study was to investigate the epidemiology of thyroid cancer in Iceland over half a century and identify factors affecting survival.

Material and methods: Information on all thyroid cancers diagnosed in Iceland from 1955 to 2004 was obtained from the Icelandic Cancer Registry. Tumours diagnosed post-mortem were excluded. The date of diagnosis, sex and age at diagnosis was registered. All histopathology material was re-evaluated to reclassify tumours and TNM-stage was determined. The effect of registered parameters on prognosis was determined both in uni- and multivariate analysis.

Results: Out of 805 thyroid cancer cases in the study 588 were in women. The mean age was 51 years in women and 58 years in men. The oscillation of incidence was marked in the study period although it did not increase in the last decades of the study. The overall proportion of papillary carcinoma was around 80% and the proportion of T0-T2 tumours was 66%. Neither number has changed significantly in the last 40 years of the study. The overall disease specific 5 year survival was 88% and increased significantly in the study period. In a multivariate analysis patient's age, year of diagnosis, tumour type and TNM-stage were independent significant prognostic variables.

Conclusion: Thyroid cancer incidence in Iceland is no longer different to that in many neighbouring countries. Sex was not an independent prognostic parameter. The year of diagnosis was an independent prognostic factor which might indicate a more efficient treatment in later years.

ENGLISH SUMMARY

Jonasson JG, Hrafnkelsson J, Olafsdottir E.

Thyroid cancer in Iceland in the period 1955-2004. A clinico-pathological and epidemiological study. – *Icel Med J 2011; 97: 83-9.*

Key words: *thyroid cancer, histological classification, TNM-staging, incidence, epidemiology.*

Correspondence: *Jón Gunnlaugur Jónasson, jongj@landspitali.is*

Barst: 2. júní 2010, - samþykkt til birtingar: 3. desember 2010
Hagsmunatengsl: Engin

LEO



SELEXID®
pivmecillinam

Valið er einfalt*

***Þvagfærasýkingar af völdum sýkla, sem eru næmir fyrir mesillínami[1)]**

Selexid 200 mg filmuhúðaðar töflur.
Hver tafla inniheldur: 200 mg af pivmecillinamhýdróklóríði. **Ábendingar:** Þvagfærasýkingar af völdum sýkla, sem eru næmir fyrir mesillínami. **Skammtar og lyfjagjöf:** Fullorðnir: 200 mg (1 tafla) þrisvar sinnum á dag. Þennan skammt má tvöfalda við alvarlegar sýkingar. Börn: 20 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring, skipt í 3 jafna skammta. **Frábendingar:** Penisillínofnæmi. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Selexid eykur útskilnað carnitíns í þvagi og veldur lækkun á blóðþéttni þess. Við venjulega skammtíma meðferð eru þessar breytingar óverulegar, en við langtíma- eða síendurtekna meðferð er hugsanlegt, að einkenni um carnitínskort komi fram. Einkum á þetta við, ef sjúklingur tekur jafnframt valpróinsýru. Við slíka meðferð getur verið nauðsynlegt að gefa carnitín samtímis. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Próbenesíð dregur úr útskilnaði lyfsins, ef það er tekið inn samtímis. **Meðganga og brjóstagjöf:** Nota má lyfið. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. **Aukaverkanir:** Ógleði og uppköst eftir inntöku. Niðurgangur kemur fyrir. Ofnæmi. Ef tafla festist í vélinda, veldur það ertingu og jafnvel sármyndun. Líkur á þessu má minnka með því að taka lyfið með a.m.k. hálfu glasi af vatni. **Ofskömmtun:** Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun. **Lyfhrif: Flokkun eftir verkun: Breiðvirk penicillín, ATC-flokkur: J 01 C A 08.** Selexid töflur innihalda pivmecillinam, sem er forlyf virka sýklalyfsins mecillinams. Það hefur aðallega virkni gegn Gram-neikvæðum bakteríum, en litla virkni gegn Gram-jákvæðum bakteríum. Það verkar með því að hindra nýmyndun frumuveggja bakteríunnar. **Lyfjahvörf:** 75-80% pivmesillínams frásogast frá meltingarvegi. Eftir inntöku 200 mg af pivmesillínami næst hámarksþéttni mesillínams í sermi sem er um 3 míkróg/ml á um 1 klst. Helmingunartími í plasma er 70 mínútur og próteinbindingin 5-10%. Um 50% af heildarskammti finnst í þvagi og mestur hluti innan 6 klst. frá inntöku. **Forklínískar upplýsingar:** Engar forklínískar upplýsingar liggja fyrir sem skipta máli fyrir lækna sem ávísa lyfinu utan þeirra upplýsinga, sem þegar hafa verið nefndar í öðrum köflum þessarar samantektar. **Pakkningar og verð (janúar 2011):** Filmuhúðaðar töflur 20 stk. (þynnupakkað) kr. 2.784; filmuhúðaðar töflur 30 stk. (þynnupakkað) kr. 3.649; filmuhúðaðar töflur 100 stk. (þynnupakkað) kr. 12.430.-. **Afgreiðslutilhögun R. Greiðsluþátttaka 0. Tilv[1)]** Sullivan Å, Edlund C, Nord CE, J Chemother 2001;13:299-308. **Umboð á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ. Stytt útgáfa – Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast á www.serlyfjaskra.is

Beina- og liðasýkingar barna á Íslandi af völdum baktería á tímabilinu 1996-2005

Ásgeir Þór Másson
læknir[1]

Þórólfur Guðnason
barnalæknir og sérfræðingur í smitsjúkdómum barna[1,2,3]

Guðmundur K. Jónmundsson
barnalæknir[1,2]

Helga Erlendsdóttir
lífeindafræðingur[1,4]

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

Már Kristjánsson
lyflæknir og sérfræðingur í smitsjúkdómum[5]

Ásgeir Haraldsson
barnalæknir og sérfræðingur í ónæmisfræði barna[1,2]

Lykilorð: Beinasýkingar, liðasýkingar, Staphylococcus aureus, Kingellae kingae, börn.

[1]Læknadeild HÍ, [2]Barnaspítali Hringsins, Landspítala, [3]landlæknisembættinu, [4]sýklafræðideild, [5]smitsjúkdómadeild Landspítala.

Bréfaskipti:
Ásgeir Haraldsson
Barnaspítali Hringsins,
Landspítali
101 Reykjavík
Sími 5431000

asgeir@landspitali.is

Ágrip

Tilgangur: Markmið rannsóknarinnar var að kanna nýgengi, sýkingarvalda, einkenni og greiningaraðferðir beina- og liðasýkinga í börnum á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn og náði til barna yngri en 18 ára sem lögðust inn vegna sýkinganna á tímabilinu 1996-2005. Upplýsingum var safnað úr sjúkraskrám. Tilfellum var skipt í þrjá jafna aldurshópa, 0-5 ára, 6-11 ára og 12-17 ára. Niðurstöður ræktana voru metnar og einnig breytingar á nýgengi á tímabilinu.

Niðurstöður: Á tímabilinu greindust 220 tilfelli, 161 með beinasýkingu og 59 með liðasýkingu. Nýgengi jókst marktækt á tímabilinu (p=0,019). Nýgengisaukningin var nær eingöngu bundin við beinasýkingar hjá yngsta aldurshópnum. Nýgengi þar sem ræktun var jákvæð breyttist ekki en nýgengi með neikvæða ræktun jókst marktækt (p<0,001). Miðgildi aldurs sjúklinga með beinasýkingar (6,1 ára) var hærri en þeirra með liðasýkingar (1,8 ára) (p=0,003). Í 59% beinasýkinga og 44% liðasýkinga greindist baktería, *S. aureus* var algengust (65% beinasýkinga og 27% liðasýkinga), því næst *K. kingae* (7% beinasýkinga og 11% liðasýkinga). Methicillín-ónæmir *S. aureus* greindust ekki. Sköflungur (20%) og hnéliður (47%) voru algengustu staðir sýkinganna.

Ályktanir: Rannsóknin varpar ljósi á mikilvæga þætti beina- og liðasýkinga á Íslandi. Nýgengið vex í yngsta aldurshópnum, einkum þar sem ræktun er neikvæð. Algengasti orsakavaldur er *S. aureus*, svo *K. kingae*. Meðalaldur, kynjahlutfall og staðsetning sýkinga er sambærilegt við erlendar rannsóknir. Þörf er á nærmari sýklafræðilegum greiningaraðferðum hjá þeim sem eru með neikvæðar ræktanir.

Inngangur

Beina- og liðasýkingar í börnum verða oftast vegna blóðborinna sýkinga en sjaldnar vegna dreifingar frá nærliggjandi vefjum.[1,2] Beinasýking af völdum blóðborinnar sáningar verður oftast í fal (*metaphysis*) langra beina. Háræðar beinfalsins eru margar og enda í stórum bláæðastokkum (*venous sinusoids*) sem eru án átfrumnalags. Lítill áverki á beinfalinn getur valdið litlum margúl (*hematoma*) inni í beini sem getur orsakað beindrep.[3] Slíkt svæði er kjörlendi fyrir blóðborna sáningu.[4] Í börnum eru vaxtarlínur langra beina opnar og staðsettar í beinfalnum. Skemmd í vaxtarlínu, til dæmis í kjölfar sýkingar, getur valdið varanlegri vaxtarskerðingu.[3,5]

Flest tilfelli beinasýkinga eru einskorðuð við eitt bein. Sýkingar í fleiri en einu beini koma fyrir í um 10% tilfella.[1,6] Í erlendum rannsóknum er lærleggur algengasti sýkingarstaður en sköflungur fylgir fast á eftir.[1,6,7] Sýkingar eru algengari í stórum en smáum liðum og eru hnéliður og mjaðmaliður einkum útsettir.[7] *Staphylococcus aureus* veldur 64-76% beinasýkinga og 38-48% liðasýkinga í flestum rannsóknum.[6-9] Kóagúlasa-neikvæðir staphýlókokkar, streptókokkar og *Kingella kingae* koma sjaldnar fyrir í beina- og liðasýkingum[7,10] en sú síðastnefnda greinist í vaxandi mæli í liðasýkingum erlendis og á Íslandi.[8-12] Áður fyrr var algengt að gefa sýklalyf í æð í 4-8 vikur.[13,14] Nýlegar rannsóknir benda hins vegar til að gjöf sýklalyfja í æð í styttri tíma (eina til tvær vikur) fylgt eftir með gjöf um munn í lengri tíma sé fullnægjandi meðferð.[15,16]

Mikilvægt er að rétt sé staðið að meðferð sýkinga í liðum og beinum til að komast hjá alvarlegum afleiðingum þeirra. Liður í því er að þekkja hvaða sjúkdómsvaldar orsaka beina- og liðasýkingar hér á landi til að beita megi markvissri meðferð. Markmið rannsóknarinnar sem er lýsandi faraldsfræðilegs eðlis var að kanna nýgengi, sýkingarvalda og rannsaka einkenni og greiningaraðferðir beina- og liðasýkinga í börnum á Íslandi á tímabilinu 1996-2005.

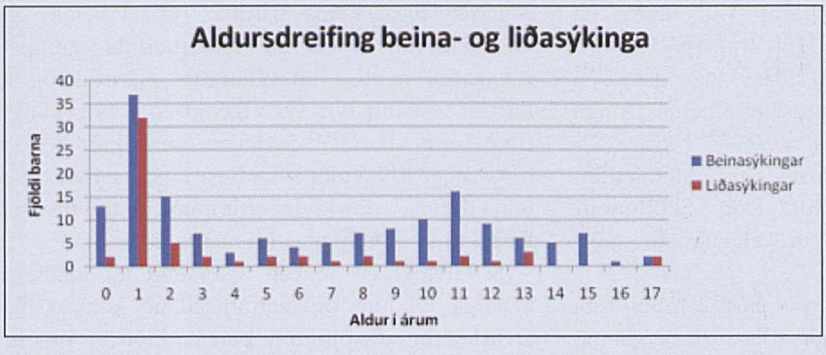
Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn lýsandi faraldsfræðileg rannsókn. Hún náði til allra barna frá fæðingu að 18 ára aldri sem lögðust inn á Barnaspítala Hringsins, barnadeild Sjúkra-

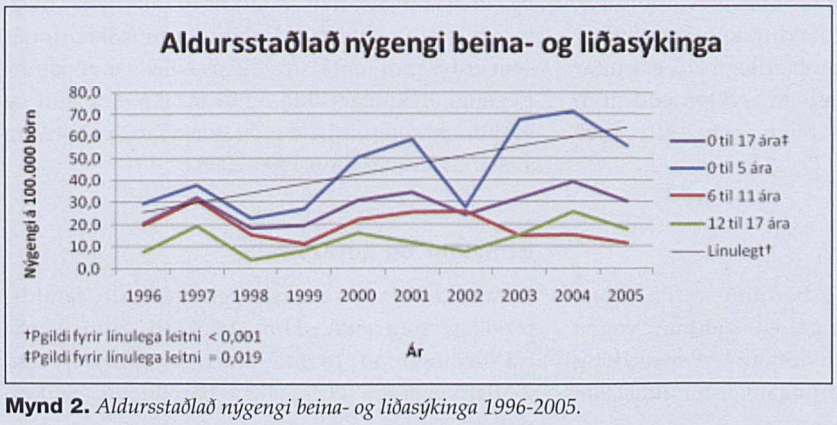
Tafla I. *Samanburður á einstaklingum (beina- og liðasýkingar) með jákvæðar og neikvæðar ræktanir með tilliti til einkenna, blóð- og myndrannsókna, árstíða og aldurs.*

	Tilfelli með jákvæða ræktun N = 121	Tilfelli með neikvæða ræktun N = 99
Myndrannsóknir (jákvæðar/framkvæmdar)		
Röntgenmynd	36/99 (36%)	31/83 (37%)
Ísótóparannsókn	80/85 (94%)	60/67 (90%)
Segulómun	21/21 (100%)	20/21 (95%)
Ómun	16/37 (44%)	7/19 (37%)
Blóðrannsóknir (miðgildi (spönn))		
Hvít blóðkorn (x10^9/L)	10,2 (3,9-25,9)	12,0 (4,9-32,1)
CRP (mg/L)	33 (0-194)	22 (0-232)
Sökk (mm/klst)	30 (1-102)	29 (1-90)
Einkenni		
Lengd einkenna (miðtala (spönn))	6 (0-365) dagar†	8 (0-74) dagar
Hiti °C (miðgildi (spönn))	38,2 (36,2-40,7)	37,8 (36,0-40,2)
Verkur	111/121 (92%)	89/99 (92%)
Starfsbilun	108/121 (89%)	89/99 (92%)
Bólga	67/121 (55%)	50/99 (52%)
Roði	47/121 (39%)	36/99 (37%)
Faraldsfræði		
Aldur (miðgildi (spönn))	8,5 ár (0,1-17,7) *	1,8 ár (0,7-17,0) *
Tilfelli undir fjögurra ára	34%	71%
Tilfelli um haust	32%	41%

† Óliklegt er að beinasýking geti staðið í 365 daga án greiningar, byggt er á sjúkraskrárgögnum.
* Einungis aldur tengdist niðurstöðu ræktana marktækt (p=0,038).
CRP = C reactive protein



Mynd 1. *Aldursdreifing barna með beinasýkingar og liðasýkingar.*



Mynd 2. *Aldursstaðlað nýgengi beina- og liðasýkinga 1996-2005.*

húss Reykjavíkur eða Sjúkrahúsið á Akureyri frá ársbyrjum 1996 til ársloka 2005 með sjúkdómsgreininguna sýking í beini eða lið. Framangreindar stofnanir eru þær einu á landinu sem greina og meðhöndla slíkar sýkingar og því nær rannsóknin til allrar þjóðinnar á tímabilinu.

Inntökuskilyrði rannsóknarinnar byggðu á ICD-9 (711 og 730) og ICD-10 (M00, M01, M46, M86 og M90) greiningarkóðum. Leitað var að einstaklingunum í sjúkraskrám stofnananna. Sjúklingar sem þannig fundust þurftu ennfremur að uppfylla tvennskonar skilyrði; að hafa fengið fulla meðferð í samræmi við beina- eða liðasýkingu og að uppfylla að minnsta kosti eitt af eftirfarandi: jákvæða ræktun (blóð, liðvökvi eða bein), myndrannsókn sem samrýmdist beina- eða liðasýkingu eða að hafa klínísk einkenni beina- eða liðasýkingar. Til að tryggja að öll tilfelli væru með í rannsókninni var einnig farið yfir niðurstöður ræktana (liðvökvi og beinvefur) frá börnum í gagnagrunni sýklafræðideildar Landspítala.

Eftirfarandi upplýsingum var safnað úr sjúkraskrám; aldur, kyn, einkenni og staðsetning sýkingarinnar, greiningarkóði og greiningardagsetning, atriði sem komu fram í skoðun, niðurstöður blóðrannsókna, myndrannsókna og ræktana. Greiningardagur (dagur 0) var skilgreindur þegar sjúklingur fékk fyrstu gjöf sýklalyfja í æð. Sótthiti var skilgreindur ≥38°C mælt í endaþarm. Framangreindum upplýsingum var safnað í skrá þar sem persónueinkenni höfðu verið afmáð í samræmi við leyfi Vísindasiðanefndar og Persónuverndar.

Við úrvinnslu gagna var börnunum skipt í hópa. Í fyrsta lagi eftir því hvort um var að ræða beinasýkingu eða liðasýkingu. Þeir sem höfðu bæði beinasýkingu og liðasýkingu í aðlægum lið voru flokkaðir með beinasýkingum.[6] Í öðru lagi var tilfellum skipt í þrjá jafna aldursflokka, 0-5 ára, 6-11 ára og 12-17 ára, til að meta nýgengi beina- og liðasýkinga eftir aldurshópum. Tölur um fjölda barna í einstökum aldursflokkum á Íslandi voru fengnar hjá Hagstofu Íslands til að ákvarða aldursstöðlun (www.hagstofa.is). Í þriðja lagi var tilfellum skipt í hópa eftir því hvort ræktanir voru jákvæðar eða neikvæðar og hóparnir bornir saman með tilliti til aldurs og rannsóknarbreyta. Að lokum var kannað hvort um árstíðarsveiflu var að ræða í greiningum og var júni til ágúst flokkað sem sumar, september til nóvember sem haust, desember til febrúar sem vetur og mars til maí sem vor. Samanburður á miðaldri var gerður með Student's t-prófi þar sem gert var ráð fyrir mismunandi dreifingu. Fjölþátta tvíkosta aðhvarfsgreining (*multivariable binominal logistic regression*) var bæði notuð til að kanna

samband einkenna, rannsókna, árstíða og aldurs við niðurstöðu ræktana og til að kanna samband einkenna, blóðrannsókna og myndrannsókna milli beinasýkinga og liðasýkinga. Könnun á breytingu nýgengis á milli ára var gerð með Poisson-aðhvarfsgreiningu.

Fengin voru tilskilin leyfi frá Persónuvernd og Vísindasiðanefnd Landspítala auk samþykkis framkvæmdastjóra lækninga Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri.

Niðurstöður

Leit samkvæmt ICD greiningarkóðum í sjúkraskrám skilaði 253 tilfellum. Tveir einstaklingar komu fyrir tvívegis. Í öðru tilfellinu var um að ræða unga stúlku með beinasýkingu í mismunandi beinum með tveggja ára millibili. Í hinu tilfellinu var um að ræða táningsstúlku sem fékk beinbelg (bonecyst) í kjölfar beinasýkingar. Að fjórum árum liðnum greindist hún með sýkingu í beinbelgnum og fékk aftur fulla meðferð eins og um beinasýkingu væri að ræða. Bæði tilfellin voru því talin sem nýjar sýkingar en ekki endursýkingar. Leit í skrá sýklafræðideildar Landspítala bætti ekki við fleiri tilfellum.

Alls uppfylltu 220 af 253 tilfellum skilyrði rannsóknarinnar. Af 220 sjúklingum voru 161 (73%) með beinasýkingu og 59 (27%) liðasýkingu. Í 59% tilfella beinasýkinga og 44% liðasýkinga tókst að greina orsakavald sýkingar. Í töflu I er samanburður á tilfellum með jákvæða og neikvæða ræktun. Einungis aldur tengdist marktækt niðurstöðu ræktana og voru neikvæðar ræktanir algengari hjá yngstu börnunum.

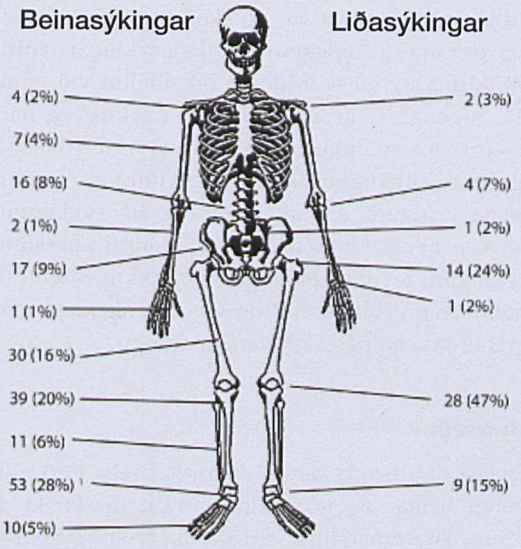
Aldursdreifing barnanna var frá 34 daga aldri að 17,7 ára aldri (mynd 1). Miðgildi aldurs barna með beinasýkingu var 6,1 ár (spönn 0,1-17,7). Aldursdreifingin er ekki normaldreifð og hefur nýgengi beinsýkinga tvo toppa, um eins árs aldur og um 11 ára aldur (mynd 1). Miðgildi liðasýkinga var 1,8 ár (spönn 0,8-17,0). Marktækur munur var á aldri þessara hópa (p=0,003). Kynjahlutfall beinasýkinga var 1,3 drengir á móti hverri stúlku og var hlutfallið 1,2 í liðasýkingum. Ekki var marktækur munur á kynjahlutföllum.

Nýgengi beina- og liðasýkinga sést á mynd 2. Árlegt nýgengi sýkinganna samanlagt eykst marktækt á rannsóknartímabilinu (p=0,019). Sundurliðun í aldurshópa og greining á milli beina- og liðasýkinga sýnir að aukningin skýrist fyrst og fremst af vaxandi nýgengi beinasýkinga í hópi 0-5 ára (p<0,001) (mynd 3). Nýgengi sýkinga þar sem jákvæð ræktun lá fyrir breyttist ekki á tímabilinu en neikvæðar ræktanir jukust marktækt (p<0,001).

Hjá 219 af 220 börnum voru fengin sýni til ræktunar. Hjá sjúklingum með liðasýkingu var aflað liðvökva hjá 57 tilfellum af 59, en hjá þeim tveimur sem ekki voru tekin úr liðvökvasýni var ræktað blóð. Í hópi barna með beinasýkingar voru gerðar 124 ástungur á bein og liði en blóð var sent í ræktun hjá 136 tilfellum af 161. Hjá einu barni með beinasýkingu var ekkert sýni tekið til ræktunar. Í bæði beina- og liðasýkingum var *S. aureus* algengasti orsakavaldurinn. Niðurstöður ræktana má sjá í töflu II. Dreifing sýkingarvalda

Tafla II. *Niðurstöður ræktana beina- og liðasýkinga.*

Beinasýkingar (N = 161)			Liðasýkingar (N = 59)		
Bakteríur (N = 95)	Fjöldi	Hlutfall	Bakteríur (N = 26)	Fjöldi	Hlutfall
S. aureus	62	65%	*S. aureus*	7	27%
Kingella kingea	6	7%	*Kingella kingea*	3	11%
S. pyogenes	6	7%	KNS	3	11%
Kóagúlasa neikvæðir staphýlókokkar (KNS)	4	4%	*S. pyogenes*	3	11%
Corynebacterium sp.	3	3%	*S. pneumoniae*	2	8%
S. pneumoniae	2	2%	Streptókokkar af flokki C	1	4%
Bacillus sp.	1	1%	*N. mengingitidis*	1	4%
S. mitis	1	1%	*S. mitis*	1	4%
H. influenzae	1	1%	Viridans streptókokkar	1	4%
Moraxella sp.	1	1%	*Streptococcus sp.*	1	4%
Propionibacterium sp.	1	1%	*Flavobacterium sp.*	1	4%
S. salivarius	1	1%	*S. pneumoniae* + *S. viridans*	1	4%
Viridans streptókokkar	1	1%	KNS + *Bacillus sp.*	1	4%
Streptókokkar af flokki C	1	1%			
S. aureus + *KNS*	1	1%			
S. aureus + *S. mitis*	1	1%			
S. aureus + *Propionibacterium sp.*	1	1%			
KNS + *S. oralis* + *S. marcecens*	1	1%			



Mynd 3. *Staðsetning sýkinga í beina- og liðasýkingum. Í sumum tilfellum var sýking í fleiri en einu beini.*

1. Heildarfjöldi sýktra beina í ökkla.

Tafla III. *Einkenni og rannsóknir einstaklinga með beina- og liðasýkingar.*

	Beinasýking (N = 161)	Liðasýking (N = 59)
Almennt		
Lengd einkenna (miðtala (spönn))	5 (0-365) dagar †*	2 (0-15) dagar *
Verkur	151/161 (94%)	51/59 (86%)
Starfsbilun	143/161 (89%)	55/59 (93%)
Bólga	77/161 (48%)	41/59 (69%)
Roði	63/161 (39%)	23/59 (39%)
Hiti (miðgildi (spönn))	38,0 (36-40,7)	38,0 (36,5-40,7)
Blóðrannsóknir (miðgildi (spönn))		
Hvít blóðkorn ($x10^9$/L)	12,4 (3,9-32,1)**	10,3 (5,3-26,0)**
CRP (mg/L)	32 (0-232)	28 (3-187)
Sökk (mm/klst)	31 (1-102)	30 (1-90)
Myndrannsóknir (jákvæðar/framkvæmdar)		
Röntgenmynd	43/134 (32%)	22/47 (47%)
Ísótóparannsókn	111/121 (92%)	27/30 (90%)
Ómun	9/39 (23%)	11/14 (78%)
Segulómun	37/37 (100%)	3/4 (75%)

† Ólíklegt er að beinasýking geti staðið í 365 daga án greiningar, byggt er á sjúkraskrárgögnum.
* p=0,031 (OR = 0,82; CI 95% 0,68-0,98)
** p=0,02 (OR = 1,14; CI 95% 1,02-1,28)
Ekki var marktækur munur á öðrum gildum.
CRP = C reactive protein

eftir árstíðum var mismunandi. Algengasti sýkingarvaldur hverrar árstíðar var *S. aureus* og greindust flest tilfellin um sumar og haust. Um 77% þeirra sem fengu beina- eða liðasýkingu að sumri greindust með *S. aureus*. Stærstur hluti *K. kingae* greindist á haustin (67% tilfella af *K. kingae*).

Hjá 161 einstaklingi sem var með beinasýkingu var 191 bein sýkt. Í einu tilfelli tókst ekki að staðsetja sýkinguna nákvæmlega í beini en í því tilfelli var sýkingin staðsett í ökklalið. Börn sem fengu sýkingu í tvö bein voru 22 en fjögur fengu sýkingu í þrjú bein. Ekkert barn fékk sýkingu í fleiri en þrjú bein. Í öllum tilfellum þar sem fleiri en eitt bein voru sýkt var um aðlæg bein að ræða. Algengast var að sköflungurinn sýktist og því næst lærleggurinn. Liðasýkingar voru 59 talsins og einskorðuðust öll tilfellin við einn lið. Algengast var að hnéliðurinn sýktist og þar á eftir mjaðmaliðurinn. Niðurstöður um helstu einkenni, blóðrannsóknir og myndrannsóknir í beinasýkingum annars vegar og liðasýkingum hins vegar eru í töflu III. Við samanburð á þessum sýkingum reyndist einungis marktækur munur á fjölda hvítra blóðkorna og lengd einkenna fyrir greiningu í fjölþátta aðhvarfsgreiningu.

Umræður

Helsta niðurstaða rannsóknarinnar felst í að nýgengi beina- og liðasýkinga eykst marktækt á rannsóknartímabilinu sem skýrist fyrst og fremst af aukningu í nýgengi beinasýkinga hjá börnum á aldrinum 0-5 ára. Aukning á nýgengi beina- og liðasýkinga í bandarískri rannsókn frá árinu 2006 var tengd við fjölgun methicillin-ónæmra stofna *S. Aureus*.[17] Sama skýringin á ekki við í okkar rannsókn þar sem tilfellum með jákvæða ræktun fjölgar ekki. Þvert á móti standa þau í stað en tilfellum með neikvæða ræktun fjölgar marktækt. Aukning nýgengis er því helst bundin við yngstu börnin með neikvæðar ræktanir. Þessa aukningu má skýra á nokkra vegu. Í fyrsta lagi að beina- og liðasýkingar séu ofgreindar þegar líður á rannsóknartímabilið, sem verður að teljast ólíklegt þar sem enginn marktækur munur reyndist vera á einkennum og rannsóknum einstaklinga með jákvæðar eða neikvæðar ræktanir. Í öðru lagi kann raunverulegum sýkingum að hafa fjölgað þar sem orsakavaldur greinist ekki. Skipta má þessum flokki í þrennt. Mögulegt er að notkun sýklalyfja fyrir greiningu hafi aukist yfir tímabilið og gæti það hafa valdið aukningu á neikvæðum ræktunum. Upplýsingar um notkun sýklalyfja fyrir ræktun voru ekki tiltækar í sjúkraskrám og því ekki hægt að fullyrða um áhrif þessa þáttar í rannsókninni. Ennfremur gætu breytingar á ræktunaraðferðum haft áhrif á greiningu en þar sem ræktunaraðferðir breyttust ekki á tímabilinu er ólíklegt að það skýri fyrrnefnda aukningu á tilfellum með neikvæða ræktun. Að lokum væri möguleiki að sýkill eða sýklar sem greinast illa eða ekki séu í sókn. Sýnt hefur verið fram á að hefðbundnar ræktunaraðferðir vangreini tilfelli beina- og liðasýkinga þegar borið er saman við greiningu byggða á fjölliðunarhvarfi (*polymerase chain raction, PCR*) sem greinir 16S ribósómal DNA. Þegar slíkt hvarf er notað í rannsóknum á beina- og liðasýkingum hefur fjöldi *K. kingae* sýklagreininga vaxið um meira en helming.[8, 11] Sú tilgáta að sýkill eða sýklar sem erfitt er að einangra með hefðbundnum ræktunaraðferðum sé í vaxandi mæli að valda þessum sýkingum er því möguleg.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á að töluverður fjöldi *K. kingae* sýkinga getur verið ógreindur með þeim ræktunaraðferðum sem notaðar eru hér á landi fyrir beina- og liðasýkingar.[8, 11, 18] Því væri ástæða til að skoða rannsóknargögn hópsins með neikvæða ræktun nánar. Í rannsókn okkar kom fram afgerandi munur á aldursdreifingu barna með staðfesta ræktun og þeirra þar sem bakteríur ræktuðust ekki. Tilfelli þar sem ræktun var neikvæð hafa miðtölu aldurs 1,8 ár en í hópnum þar sem ræktun var jákvæð var miðtalan 8,5 ár. Svipuð tilhneiging sést þegar hlutfall undir fjögurra ára er kannað þó munurinn sé ekki marktækur. Hlutfall undir

fjögurra ára var 71% í hópi þeirra með neikvæða ræktun en 34% í hópi þeirra með jákvæða ræktun. Í erlendum rannsóknum er miðtala aldurstilfella *K. kingae* sýkinga 1,2-1,5 ár og greinast 96-98% þeirra fyrir fjögurra ára aldur.[8, 9, 11] Rannsóknir sem snúa að nýgengi þeirra sem bera *K. kingae* í öndunarvegi sýna jafnframt að hæsta beratíðni er á aldrinum sex mánaða til fjögurra ára.[19] Aldur einstaklinga með neikvæða ræktun í okkar rannsókn samrýmist aldri *K. kingae* sýkinga. Af öllum tilfellum liða- og beinasýkinga þar sem ræktanir voru neikvæðar greindust 41% á haustin, af öllum tilfellum þar sem ræktanir voru jákvæðar voru hins vegar 32% greind á haustin. Þetta er ekki marktækur munur en þó athyglisvert í ljósi þess að í rannsóknum hefur komið fram að 51% allra *K. kingae* sýkinga greinast á haustin.[11] Þessi tilhneiging var enn sterkari í okkar rannsókn því um 67% *K. kingae* sýkinga greindust á haustin.

Aldursdreifing beina- og liðasýkinga í okkar rannsókn samrýmist niðurstöðum erlendra rannsókna.[6] Flestar liðasýkingar (66%) greindust fyrir þriggja ára aldur en einungis 40% beinasýkinga greinist á sama aldursbili. Munurinn á aldursdreifingu beinasýkinga og liðasýkinga er að beinasýkingar toppa á tveimur aldursbilum og er seinni toppurinn á aldrinum 9-12 ára. Þetta má útskýra með vexti beina því að vöxturinn er mestur á fyrstu aldursárunum og síðan á árunum 9-12 ára.[20] Kynjahlutfall er 1,2 drengir á móti hverri stúlku, sem er sambærilegt við það sem finnst í erlendum rannsóknum.[6, 9]

Algengustu einkenni beina- og liðasýkinga í rannsókninni voru verkir og starfsbilun (*functio laesa*). Bólga var einnig algengt einkenni. Athyglisvert er að einungis helmingur barna var með hita (38°C) fyrir greiningu og telst hiti því vart gott greiningarmerki. Talning hvítra blóðkorna og mælingar á CRP skýra og sökki voru ekki sérlega gagnlegar rannsóknir til greiningar á beina- og liðasýkingum þar sem þær eru ekki afgerandi. Blóðrannsóknargildi voru í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna.[6, 11]

Algengasti orsakavaldur beinasýkinga var *S. aureus* sem greindist hjá 65% tilfella. *S. aureus* var einnig algengasta orsök liðasýkinga (22%). Þetta er í samræmi við sambærilegar erlendar rannsóknir.[1, 6] Enn sem komið er hafa MÓSA ekki greinst í beina- og liðasýkingum á Íslandi eins og raunin er víða erlendis.[6, 17] Næst algengasta baktería, bæði beina- og liðasýkinga, var *K. kingae,* sem verður að teljast athyglisvert þar sem hún greindist fyrst á Íslandi árið 1995.[12] Myndrannsóknir eru afar gagnlegar til greiningar á beina- og liðasýkingum og var notkun þeirra að mestu leyti sambærileg við niðurstöður erlendra rannsókna.[21, 22] Röntgenmyndir eru mikið notaðar en þrátt fyrir lítið næmi við greiningu á beina- og liðasýkingu eru þær mjög gagnlegar til útilokunar annarra greininga. Ísótóparannsókn er mun næmari rannsókn og hentar vel til að leita að sjúkdómshreiðrum. Segulómun er næmasta myndrannsóknin fyrir beinasýkingar en í okkar rannsókn var hún einungis framkvæmd í 25% tilfella. Erfitt er að meta næmi segulómana í liðasýkingum þar sem sú rannsókn var gerð á fáum einstaklingum. Fjöldi segulómana óx til muna yfir tímabilið (gögn ekki sýnd).

Rannsóknin hefur sýnt að nýgengi liða- og beinasýkinga barna vex í yngsta aldurshópnum, ef til vill af völdum sýkla sem ræktast illa eins og *K. kingae.* Færa má rök fyrir því að þörf sé á næmari sýklafræðilegum rannsóknum hér á landi hjá einstaklingum með einkenni um beina- eða liðasýkingar en neikvæðar hefðbundnar ræktanir.

Þakkir

Andrea Andrésdóttir, yfirlæknir barnadeildar Sjúkrahúss Akureyrar, aðstoðaði við öflun gagna á Akureyri. Ritarar Barnaspítala Hringsins og starfsfólk skjalasafns Landspítala við Vesturhlíð aðstoðuðu við skjalasöfnun.

Heimildir

1. Kao HC, Huang YC, Chiu CH, et al. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36: 260-5.
2. Elasri MO, Thomas JR, Skinner RA, et al. Staphylococcus aureus collagen adhesin contributes to the pathogenesis of osteomyelitis. Bone 2002; 30: 275-80.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier, Philadelphia 2005.
4. Morrissy RT, Haynes DW. Acute hematogenous osteomyelitis: a model with trauma as an etiology. J Pediatr Orthop 1989; 9: 447-56.
5. Axford JS. Joint and bone infections. Medicine 2006; 34: 405-12.
6. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. J Paediatr Child Health 2005; 41: 59-62.
7. Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelpia 1998.
8. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by Kingella kingae: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 692-6.
9. Moumile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen JC, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. Acta Paediatr 2005; 94: 419-22.
10. Yagupsky P. Kingella kingae: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Lancet Infect Dis 2004; 4: 358-67.
11. Chometon S, Benito Y, Chaker M, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places Kingella kingae as the most common cause of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 377-81.
12. Birgisson H, Steingrímsson Ó, Guðnason. *Kingella kingae* beina- og liðsýkingar í börnum: Sex sjúkratilfelli af Barnaspítala Hringsins. Læknablaðið 2000; 86: 516-9.

13. Sheftel TG, Mader JT. Randomized evaluation of ceftazidime or ticarcillin and tobramycin for the treatment of osteomyelitis caused by gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 112-5.
14. Tetzlaff TR, McCracken GH, Jr., Nelson JD. Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. II. Therapy of osteomyelitis and suppurative arthritis. J Pediatr 1978; 92: 485-90.
15. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. BMC Infect Dis 2002; 2: 16.
16. Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. Clin Pediatr 2007; 46: 30-5.
17. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Pediatr Orthop 2006; 26: 703-8.
18. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, et al. New real-time PCR-based method for Kingella kingae DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. J Clin Microbiol 2009; 47: 1837-41.
19. Dodman T, Robson J, Pincus D. Kingella kingae infections in children. J Paediatr Child Health 2000; 36: 87-90.
20. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. J Clin Invest 1999; 104: 795-804.
21. Blickman JG, van Die CE, Rooy JW. Current imaging concepts in pediatric osteomyelitis. Eur Radiol 2004; 14 Suppl: L55-L64.
22. Capitanio MA, Kirkpatrick JA. Early roentgen observations in acute osteomyelitis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970; 108: 488-96.

ENGLISH SUMMARY

Bactrial osteomyelitis and arthritis in Icelandic children 1996-2005

Objective: The main objective was to determine the incidence and causative pathogens of osteomyelitis and septic arthritis in Icelandic children, as well as presenting symptoms and diagnosis.
Methods: A nationwide retrospective review was done of all children <18 year old, 1996-2005. Subjects were divided into three equal age groups, 0-5, 6-11 and 12-17 years old. Cultures were reviewed and postive and negative cases compared.
Results: Over the study period 220 cases were identified, 161 osteomyelitis and 59 septic arthritis cases. The incidence increased significantly over the period (p=0.019), mostly in the youngest age group (p<0.001) with osteomyelitis. Incidence of cases with a pathogen identified was unchanged over the period while culture negative cases increased significantly (p<0.001). Median age for osteomyelitis (6,1 years) was higher than in cases of septic arthitis (1,8 years) (p=0.003). A pathogen was identified in 59% of cases with osteomyelitis and 44% with septic arthritis. *S. aureus* was most common (65% and 27%, respectively) and *K. kingae* was second most common pathogen (7% and 11%, respectively). Methicillin resistant *S. aureus* was not identified. The tibia and knee were the predominant sites for osteomyelitis and septic arthritis respectively.
Conclusions: An increased incidence was found in the youngest age group with osteomyelitis, especially in cases without a pathogen identified. The most commonly cultured pathogen was *S. aureus*, followed by *K. kingae*. A more sensitive technique to identify pathogens might be indicated in culture negative cases.

Masson AT, Gudnason Th, Jonmundsson GK, Erlendsdottir H, Kristinsson KG, Kristjansson M, Haraldsson A.
Bactrial osteomyelitis and arthritis in Icelandic children 1996-2005.
Icel Med J 2011; 97: 91-6
Key words: *Osteomyelitis, septic arthritis, Staphylococcus aureus, Kingellae kingae, children.*
Correspondence: *Ásgeir Haraldsson, asgeir@landspitali.is*

Barst: 25. mars 2010, - samþykkt til birtingar: 26. desember 2010
Hagsmunatengsl: Engin

Fræðsludagur heimilislækna 5. mars 2011

Hinn árlegi fræðslu- og fagnaðardagur heimilislækna verður haldinn á Nordica Hótel fyrsta laugardag í mars.
Öldrunarlæknar og endurhæfingarlæknar eru sem fyrr hjartanlega velkomnir.
Fræðsludagurinn er sem áður skipulagður af FÍH og styrktur af AstraZeneca.
Dagskrá hefst kl. 9.00
Nánari dagskrá verður send læknum sérstaklega.

Fræðslunefnd FÍH
AstraZeneca

Blóðsegarek til lungna hjá unglingsstúlku – sjúkratilfelli

Sonja Baldursdóttir[3]
læknir

Bjarni Torfason[1,2]
sérfræðingur í hjarta- og brjóstholsskurðlækningum

Gunnlaugur Sigfússon[1,3]
sérfræðingur í hjartasjúkdómum barna

Kolbrún Benediktsdóttir[1,2]
sérfræðingur í myndgreiningu

Ragnar Bjarnason[1,3]
Sérfræðingur í innkirtlasjúkdómum barna

Lykilorð: tölvusneiðmynd, getnaðarvarnarpilla, blóðþynning, skurðaðgerð.

[1]Læknadeild HÍ,
[2]Landspítala,
[3]Barnaspítala Hringsins,
Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Ragnar Bjarnason
Barnaspítala Hringsins
Landspítala Hringbraut,
101 Reykjavík.
ragnarb@landspitali.is

Ágrip

Blóðsegarek til lungna er sjaldgæf orsök brjóstverkja hjá unglingum og enn sjaldgæfari hjá börnum. Einkenni geta líkst algengum kvillum, svo sem lungna- eða fleiðrubólgu og því mikilvægt að hafa þau í huga til þess að ekki verði töf á greiningu. Yfirleitt er einn áhættuþáttur til staðar, ýmist áunninn eða meðfæddur.

Ekki eru til stöðluð ferli fyrir greiningu blóðsegareks til lungna hjá börnum og unglingum en stuðst er við svipaðar rannsóknir og hjá fullorðnum. Tölvusneiðmyndun af lungnaæðum með skuggaefni (*spiral CT angio*) er mest notaða aðferðin til greiningar á blóðsegareki til lungna. Meðferð felst í blóðþynningu og þegar þörf krefur er gerð skurðaðgerð til að fjarlægja blóðsegann.

Lýst er blóðsegareki til lungna hjá unglingsstúlku sem var í bráðri lífshættu þar sem blóðseginn takmarkaði blóðflæði verulega. Í bráðaskurðaðgerð tókst að fjarlægja blóðsegann í tæka tíð.

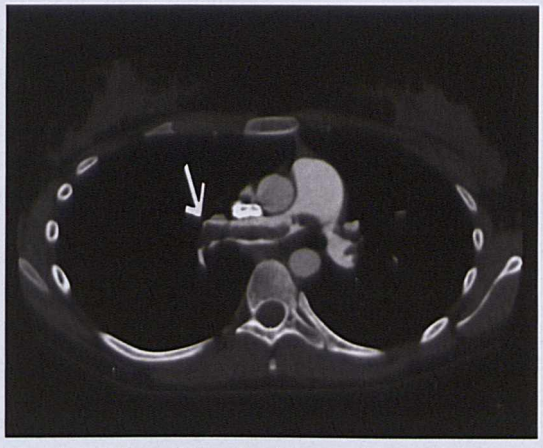
Sjúkrasaga

17 ára stúlka kom á bráðamóttöku barna eftir að hafa verið óglatt og með verki í brjóstkassa í tvær vikur. Í fyrstu hafði ógleðin verið meiri, en síðustu daga fyrir komu hafði verkurinn farið versnandi. Verknum lýsti hún sem sting í bringu sem versnaði við djúpa öndun og litla áreynslu. Auk þess fann hún fyrir mæði og hröðum hjartslætti og hafði ekki getað sótt skóla í nokkra daga vegna þessara einkenna.

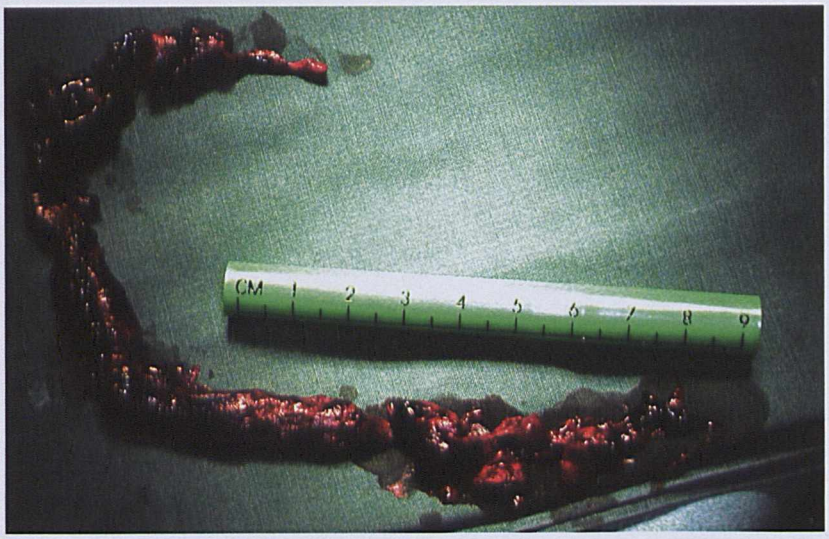
Hjá heimilislækni hafði hún verið send í almennar blóðprufur sem voru eðlilegar og þungunarpróf var neikvætt. Tveim dögum fyrir innlögn leitaði hún á bráðamóttöku barna og var talin vera með magabólgur eða bakflæði. Hún var sett á sýruhemlandi lyf sem sló á ógleðina en brjóstverkurinn fór versnandi.

Stúlkan hafði fengið mígreni en var annars hraust og tók engin lyf nema Mercilion getnaðarvarnartöflu síðastliðið hálft ár.

Við skoðun bar stúlkan sig vel en var föl og andstutt. Hún vó 56 kg, líkamshiti mældur í holhönd var 36,3°C, blóðþrýstingur 98/65 mm kvikasilfurs, hjartsláttur 110 slög/mínútu og súrefnismettun 98%. Útlimir voru kaldir átöku og áberandi blámi. Hjartalínurit sýndi sinus takt, eðlilegan öxul og viðsnúna T-takka í hægri brjóstleiðslum (V1-V3) sem er eðlilegt hjá börnum og unglingum. Röntgenmynd af lungum var eðlileg. Blóðhagur, Na, K, kreatínín, CRP, blóðsykur, lifrarpróf og hjartaensímin CK-MB og tróponín-T, var innan marka en D-dímer var hækkaður, 18 mg/L (viðmiðunargildi <0,50 mg/L). Hjartaómskoðun sýndi eðlilega byggingu hjartans og engin merki um gollurshúsbólgu. Hægri slegill var stækkaður og var það talið vegna þrýstingsálags þar sem þrýstingur slegils var metinn hækkaður við óbeina mælingu á þríblöðkulokuleka. Vaknaði við það grunur um blóðsegarek til lungna og var því gerð tölvusneiðmynd með skuggaefni af brjóstholi. Rannsóknin sýndi stóran söðulblóðsega sem hefti blóðflæði til beggja lungna (mynd 1). Stúlkan var flutt á gjörgæsludeild til undirbúnings fyrir opna hjartaskurðaðgerð. Þegar komið var á skurðstofu versnaði ástand stúlkunnar skyndilega, súrefnismettun féll í 77%, en blóðþrýstingur var viðunandi, um 90 mm kvikasilfurs. Þegar opnað var inn í gollurshús kom í ljós mjög stórt hjarta, þanin hægri gátt og hægri slegill. Meginlungnaslagæð var opnuð eftir að hjartalungnavél hafði tekið yfir starfsemi hjarta og lungna og þá kom í ljós um 20 cm langur og sver blóðsegi, 2,0-2,5 cm í þvermál (mynd 2). Blóðseginn lá yfir greiningu lungnaslagæðar til hægra og vinstra lunga og fyllti þær nær alveg á löngum kafla. Blóðseginn var fjarlægður, blóð-



Mynd 1. *Tölvusneiðmynd með skuggaefni af brjóstholi sýndi söðulblóðsega í lungnaslagæð.*



Mynd 2. *Blóðseginn reyndist um 20 cm langur og 2-2,5 cm í þvermál.*

flæði hleypt á kerfið að nýju og hjartalungnavélin stöðvuð. Ljóst var að aðgerðin hefði ekki mátt tefjast lengur þar sem blóðrás til lungna var að lokast. Stúlkan jafnaði sig hratt á gjörgæslu og var flutt á barnaskurðdeild sólarhring eftir aðgerð. Blóðþynnandi meðferð hófst með enoxaparíum (Klexan) 20 mg undir húð daglega. Þegar dren höfðu verið fjarlægð tveimur dögum eftir aðgerð var skipt yfir í heparín 5000 IE x 4 í æð og blóðþynning með warfaríni (Kóvar) hafin. Þegar meðferðargildum var náð (INR 2-3) var heparínmeðferð hætt. Stúlkan jafnaði sig vel og útskrifaðist heim viku eftir aðgerðina. Ýtarlegar rannsóknir voru gerðar á segahneigð en engin orsök fannst önnur en hugsanlega getnaðarvarnartaflan.

Stúlkan leitaði aftur á bráðamóttöku barna 12 dögum eftir útskrift og hafði þá verið með verk í ofanverðum kvið í sólarhring sem versnaði við hreyfingar. Hún var hitalaus, hjartsláttur 98 slög/mínútu, blóðþrýstingur 104/65 mm kvikasilfurs og súrefnismettun var 99%. Við skoðun komu fram eymsli ofanvert í kvið og yfir lifrarstað en blóðprufur, þar á meðal lifrar- og brisprufur, voru eðlilegar. INR mældist innan meðferðarmarka. Lungnamynd sýndi hins vegar mjög stórt hjarta og á tölvusneiðmynd af brjóstholi sást mikill vökvi í gollurshúsi, 5 cm þar sem mest var. Morguninn eftir fór stúlkan í aðgerð í svæfingu og var dren lagt inn í gollurshús með opinni tækni til að tæma út vökva eftir að blóðþynningu hafði verið snúið við með prothromplex og K-vítamíni. Í aðgerðinni voru tæmdir út 700 ml og komu 280 ml í viðbót í dren sem var skilið eftir. Eftir aðgerðina var blóðþynning hafin aftur með enoxaparíum 60 mg x 2 undir húð og warfarínmeðferð hafin að nýju eftir að dren var fjarlægt tveimur dögum seinna. Stúlkan útskrifaðist þremur dögum eftir aðgerð og var fylgt eftir með hjartaómskoðunum dagana á eftir og náði hún sér að fullu. Talið var að vökvasöfnunin í gollurshúsi stafaði af bólguviðbragði eftir fyrri aðgerð (*postpericardiotomy syndrome*).

Blóðþynningarmeðferð með warfaríni var haldið áfram í eitt ár og síðan hjartamagnýl. Stúlkunni var ráðið frá því að nota getnaðarvarnartöflur og fékk ráðleggingar til að draga úr hættu á endurkomu blóðsega í djúpar bláæðar.

Umræður

Greint er frá mjög sjaldgæfri en lífshættulegri orsök fyrir brjóstverkjum hjá börnum og unglingum. Greining blóðsegareks til lungna er oft erfið en vegna þess hve hættulegt fyrirbærið er og sjaldgæft hjá þessum aldurshópi, er mikilvægt hafa þessa greiningu í huga.

Brjóstverkur er algeng kvörtun hjá börnum og unglingum en yfirleitt er ekki um alvarlega orsök að ræða. Það þarf hins vegar nákvæma sögu og skoðun til að greina þá frá sem þurfa nánari uppvinnslu. Þrátt fyrir ýtarlegar rannsóknir finnst ekki undirliggjandi orsök brjóstverkja hjá börnum og unglingum í 28-45% tilfella.[1] Þótt hjartasjúkdómur sé það sem margir óttast mest er það sjaldgæf orsök brjóstverkja hjá börnum (færri en 5% tilfella). Algengara er að verkir tengist stoðkerfi, öndunarfærum eða meltingarfærum.[1]

Stoðkerfisvandamál valda brjóstverkjum hjá börnum í 15% tilfella[2] og unglingum í 31% tilfella.[3] Þau geta stafað af áverka eða ofreynslu við íþróttir. Í 2-11% tilvika stafa brjóstverkir hjá börnum og unglingum frá öndunarfærum, oftast frá astma, en einnig eru aðrar þekktar skýringar, svo sem lungnabólga, fleiðruvökvi og loftbrjóst. Oföndun og kvíði geta einnig valdið brjóstverkjum sem og vandamál í meltingarfærum, til dæmis vélindabakflæði. Sjaldgæft er að brjóstverkir hjá börnum og unglingum stafi frá hjarta og æðakerfi, ólíkt því sem gerist hjá fullorðnum. Gollurshúsbólga (*pericarditis*) og blóðsegarek til lungna eru þó meðal þekktra orsaka.

Einkenni og áhættuþættir blóðsegareks til lungna eru ekki eins vel þekktir hjá börnum og hjá fullorðnum. Hjá börnum geta einkennin oft á tíðum líkst einkennum algengari sjúkdóma og getur það valdið töf á greiningu. Í rannsóknum er meðaltími frá upphafi einkenna til greiningar ein vika eða á bilinu 1-21 dagur.

Aftursýn rannsókn sem skoðaði innlagnir unglinga á sjúkrahús yfir 15 ára tímabil sýndi að nýgengi blóðsegareks til lungna var 78 af hverjum 100.000 unglingum sem lögðust inn. Stúlkur reyndust tvöfalt fleiri en drengir í þessari rannsókn. Algengustu einkennin voru brjóstverkir, mæði, hósti og blóðhósti. Aðal áhættuþættirnir

voru notkun getnaðarvarnartaflna og fóstureyðing hjá stúlkum (75%) og slys/áverkar hjá drengjum (67%).[4]

Flest börn sem fá blóðsegarek til lungna hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt. Áunnir áhættuþættir eru svipaðir hjá börnum og fullorðnum, sá algengasti hjá börnum er djúpbláæðaleggir.[5] Algengustu meðfæddu áhættuþættir fyrir segamyndun eru stökkbreytingar í factor V (factor V Leiden) og prothrombin (prothrombin 20210 A).[6]

Ekki fundust merki um meðfædda segahneigð hjá stúlkunni og var notkun getnaðarvarnarpillu talinn hennar eini áhættuþáttur.

Sýnt hefur verið að samsettar getnaðarvarnarpillur auka líkur á myndun blóðsega. Áhættan er mest fyrstu mánuðina eftir að meðferð hefst og eftir því sem estrógenmagnið er meira.[7]

Engin sértæk greiningarferli hafa verið þróuð fyrir börn og þau sem notuð eru fyrir fullorðna hafa ekki verið skoðuð miðað við forspárgildi í börnum.

D-dímer er oft notaður sem hluti af greiningarferli blóðsegareks til lungna hjá fullorðnum þar sem rannsóknir hafa sýnt að mælingin hefur 96,4% næmi og að neikvætt forspárgildi er 99,6% hjá fullorðnum.[8] Engar stórar rannsóknir hafa skoðað gagnsemi D-dímer við greiningu blóðsegareks til lungna hjá börnum.

Lungnaæðamyndataka hefur verið talin gullstika í greiningu blóðsegareks til lungna og sjást þá eyður eða þverstopp í skuggaefnisfyllingu.[5] Rannsóknin er hins vegar ífarandi og dýr og því ekki mikið notuð núorðið. Í dag er oftast stuðst við tölvusneiðmyndatöku af lungnaæðum með skuggaefni (*spiral CT angio*). Hún tekur skamman tíma og gefur upplýsingar um blóðsegarek og mögulega fylgikvilla þess, svo sem drep í lungnavef. Einnig getur rannsóknin greint aðrar skýringar, svo sem lungnabólgu og bólgur í gollurshúsi. Ókostir rannsóknarinnar eru þeir að sjúklingurinn verður fyrir umtalsverðri geislun og nota þarf skuggaefni í æð sem hentar ekki þeim sem eru með ofnæmi fyrir skuggaefni eða skerta nýrnastarfsemi. Stöku sinnum er gert innöndunarblóðflæðiskann af lungum en niðurstaða þess er oft ekki afgerandi og háð þeim sem les úr rannsókninni.

Stúlkan fór í bráðaaðgerð þar sem blóðseginn var fjarlægður. Annar kostur er segaleysandi meðferð en deila má um hvort hún hefði komið til greina þar sem ástand stúlkunnar var óstöðugt og hratt versnandi.

Heimildir

1. Selbst SM. Evaluation of chest pain in children. Pediatr Rev 1986; 8: 56-62.
2. Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, et al. Pediatric chest pain: a prospective study. Pediatrics 1988; 82: 319-23.
3. Pantell RH, Goodman BW, Jr. Adolescent chest pain: a prospective study. Pediatrics 1983; 71: 881-7.
4. Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents. Am J Dis Child 1986; 140: 667-71.
5. Van Ommen CH, Peters M. Acute pulmonary embolism in childhood. Thromb Res 2006; 118: 13-25.
6. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 1996; 76: 651-62.
7. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.
8. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. Circulation 2004; 109: 2160-7.

ENGLISH SUMMARY

Pulmonary embolism in a teenage girl

Pulmonary embolism is an uncommon but potentially life threatening disease in children and adolescents. The clinical findings can be similar to other more common conditions such as pneumonia. Therefore high level of suspicion is required for early and accurate diagnosis. Most children have at least one underlying risk factor, either inherited or acquired.
Computed tomography is the most widely used method in diagnosing pulmonary embolism. Anticoagulation is the mainstay of therapy for pulmonary embolism, however, acute surgery may be recquired for removal of the embolism.
We report a case of pulmonary embolism in a teenage girl with serious circulatory failure where emergency surgery was needed.

Baldursdottir S, Torfason B, Sigfusson G, Benediktsdottir K, Bjarnason R.
Pulmonary embolism in a teenage girl. *Icel Med J 2011; 97: 97-9.*
Key words: *computed tomography, P-pill, anticoagulation, surgery*

Correspondence: *Ragnar Bjarnason, ragnarb@landspitali.is*

Barst: 2. september 2010, - samþykkt til birtingar: 4. janúar 2011
Hagsmunatengsl: Engin

Mirena®
levonorgestrel 20 µg/24 tímar

Mirena hormónalykkjan er mjög góður kostur í getnaðarvörnum fyrir konur með barn á brjósti



- Mirena lykkjuna má setja upp 6-8 vikum eftir fæðingu og notkunartími er allt að 5 ár[1]
- Verkun Mirena er að mestu staðbundin[1] og því er hormónamagn í blóði hjá notendum það lægsta sem gerist meðal hormónagetnaðarvarna[2-6]
- Mirena hefur hvorki áhrif á barnið[7,8] né gæði eða magn brjóstamjólkur[7,9]
- Mirena minnkar blæðingar verulega og sjaldgæft er að blæðingar verði hjá konum með barn á brjósti, sem nota Mirena[1]
- Öryggi Mirena er á við öryggi ófrjósemisaðgerðar[10]
- Verð 23.767 kr. eða 396 kr. á mánuði sé miðað við 5 ára notkun. Þetta gerir Mirena að ódýrustu hormónagetnaðarvörninni á markaðnum

Sérlyfjatexti á bls. 123

1.Mirena – Samantekt á eiginleikum lyfs. 2.Weiner E et al. Contraception 1976;14:563-570. 3.Diaz S et al. Contraception 1987;35:551-567. 4.Kuhnz W et al. Contraception 1992;45:455-469. 5.Nilsson et al. Clinical Endocrinologi 1982;17(6):529-360. 6.Lahteenmaki P. Leiras Clinical Study Report 1991, No 1207. 7.WHO. Progesteron only contraceptives during lactation. Contraception 1994;50(1):35-53. 8.WHO. Improving access to quality care in family planning 1996. 9.Heikkila et al. Levanorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. Contraception 1982;25:4149. 10.Luukkainen T et al. Contraception 1986;33:139-148.

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

BSP 10-11-02

Brot úr sögu stungulyfja

Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna

Jóhannes F. Skaftason[1]
cand. pharm., áður lektor og lyfsali
skafta@internet.is

Jakob Kristinsson[2]
cand. pharm., prófessor
jakobk@hi.is

Þorkell Jóhannesson[2]
dr. med., áður prófessor
dr.thorkell@simnet.is

Fyrri hluti greinar um stungulyf, seinni hluti hennar verður birtur í marsblaðinu.

[1]Lyfjafræðisafninu Seltjarnarnesi, [2]rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði Háskóla Íslands.

Ágrip

Fyrstu lyfjadælur og holnálar, sem nota mátti af öryggi til þess að koma lyfjum í bandvef undir húð, í vöðva, í æð eða eftir atvikum annars staðar, komu fram skömmu eftir 1850. Morfín er fyrsta lyfið sem gefið var undir húð úr lyfjadælu og gegnum holnál. Íslenskir læknar virðast ekki hafa notað stungulyf við lækningar fyrr en um aldamótin 1900 og aðgengi að stungulyfjum og notkun þeirra virðast hafa verið lítil fram undir 1930. Stungulyf voru notuð áður en vitneskja um sýkla eða örverur varð almenn meðal lækna og áður en menn fengu haldbæra vitneskju um jónajafnvægi í frumum. Stungulyf eins og þau sem nú þekkjast eru því árangur áratugalangrar þróunar. Það var og mikil framför þegar farið var að nota einnota lyfjadælur og nálar kringum 1960. Framleiðsla stungulyfja virðist hefjast hér að marki á fjórða tug 20. aldar og var á tímabilinu 1940-1970 á allmargra höndum. Tveir stærstu framleiðendurnir höfðu mikið úrval lyfja en hinir framleiddu einkum vítamínstungulyf (B og C vítamín) og staðdeyfingarlyf (prókaín). Framleiðendum stungulyfja fækkaði smám saman og framleiðslan lagðist af upp úr aldamótunum 2000.

Inngangur

Stungulyf eru fljótandi lyfjasamsetningar ætlaðar til íkomu í húð, eða gegnum húð, slímhúð eða vessahúð. Til verksins þarf lyfjadælu þar sem mældum einingum lyfjanna er þrýst með bullu gegnum holnál í húð, bandvef undir húð, vöðva, æð eða annars staðar. Nothæfar lyfjadælur og holnálar komu fyrst fram upp úr 1850. Var gjöf lyfja undir húð eða í vöðva að kalla óþekkt áður, ,en menn höfðu þó reynt slíkar lyfjagjafir mun fyrr með frumstæðum aðferðum. Kröfur til gerðar lyfjadæla og stungulyfja uxu smám saman. Þó var komið allnokkuð fram á 20. öld áður en öllum kröfum til stungulyfja sem nú eru gerðar, var fullnægt. Brot af þessari sögu er rakið hér, ,allt til ársins 1965, er skráning sérlyfja hófst eftir gildistöku lyfsölulaga nr. 30 29. apríl 1963.

Notkun stungulyfja varð talsvert útbreidd í ýmsum nálægum löndum þegar leið á 19. öld. Átti þetta sér í lagi við um morfín og aðra plöntubasa (alkalóíða), sem hreinunnir voru úr plöntum (atrópín, skópólamín, stryknín, kókaín o.fl.). Má meðal annars sjá þessa stað í Danmörku. Þótt flestir íslenskir læknar hafi á þessum árum ýmist verið menntaðir í Danmörku eða verið mótaðir af dönskum læknavísindum, hófst notkun stungulyfja mun síðar hér en í Danmörku.

Til þess að fá yfirlit yfir framboð á stungulyfjum var kannaður fjöldi þeirra frá og með Lyfjaverðskránni 1913[1] og til og með fyrstu Sérlyfjaskrárinnar 1965.[2] Jafnframt var reynt að meta notkun og framboð á stungulyfjum (og lyfjadælum) með því að kanna skrif og auglýsingar í *Læknablaðinu* fram eftir árum, svo og skrif í *Tímariti um lyfjafræði*. Loks voru ársskýrslur helstu spítala kannaðar frá upphafi og fram á fjórða tug 20. aldar.

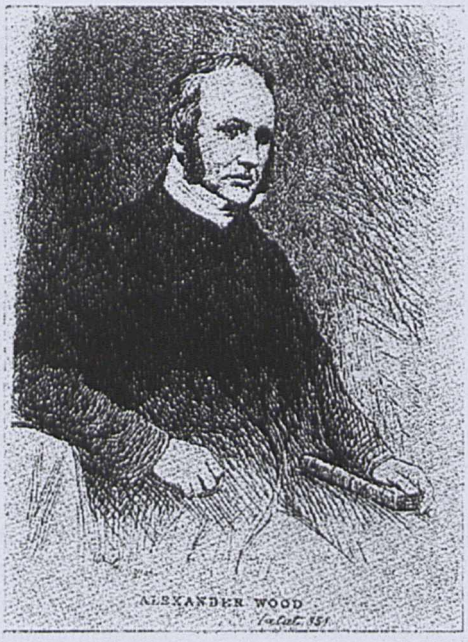
Framleiðsla stungulyfja hér á landi hófst væntanlega að marki upp úr 1930 og var um skeið á allmargra höndum. Innlend framleiðsla stungulyfja hélst í áratugi, en er nú endanlega aflögð að því best er vitað.

Elstu heimildir

Lyfjagjöf í æð er að stofni til eldri en gjöf í húð, í bandvef undir húð eða í vöðva. Ræður hér að nokkru að fyrrum var algengt að taka mönnum blóð með bíld (e. *lancet*), en einnig að lyfjum í lausn varð komið í bláæðar við innrennsli án þess að dælur þyrfti til.

1. *Gjöf lyfja í æð*

William Harvey (1578-1657) birti grundvallarrit sitt um blóðrás og starfsemi hjartans (*Exercitatio anatomica de motu cordis et sangvinis in animalibus*) árið 1628. Sagan segir að þetta hafi vakið áhuga annars þekkts Englendings, Christophers Wren (1632-1723), á því að gefa lyf í æð. Wren, sem var prófessor í stjörnufræði í Oxford og að auki þekktur arkitekt, hafði kynnst Harvey á námsárum sínum. Árið 1656 dældi hann ópíum og öðrum efnum í bláæðar hunda og notaði við það fjaðurpenna sem tengdur var lítilli blöðru. Heimildir eru ennfremur um tilraunir með lyfjagjafir í dýr í Þýskalandi 1642. Árið 1657 gaf svo Wren manni lyf í æð (*vinum emeticum*; kalíumantímónýltartrat).



Mynd 1. *Alexander Wood (1817-1884) var skoskur læknir. Hann mun fyrstur hafa notað lyfjadælu og holnál til þess að gefa mönnum lyf (morfín) við innstungu undir húð* (e. subcutaneous/hypodermic injection). *Dælan og nálin sem hann notaði, voru kenndar við Ferguson og voru upphaflega ætlaðar til þess að gefa ætandi efni (ferríklóríð) í æðagúla* (naevi). *Wood endurbætti bæði dæluna og nálina og lagaði að hagnýtri lyfjagjöf í mönnum.*
(Myndin er fengin úr (7)).

Að vísu leið yfir manninn og varð að hætta við gjöfina. Engu að síður er talið að þetta sé elsta heimild um gjöf lyfja í æð hjá mönnum.[3,4]

2. *Gjöf lyfja í eða undir húð og í vöðva*

Howard-Jones[5] benti á að telja mætti fyrstu tilburði til að koma lyfjum undir húð eða í vöðva manna þá, að skjóta örvum með eitri að óvinum. Þekktasta örvaeitur sem sögur fara af er kúrare, sem indíánar á Amazónsvæðinu notuðu og var síðar hreinunnið og notað til lyfja.[6] Fyrstu tilraunir til þess að koma lyfjum í vöðva voru á hundum og þær gerði einn þekktasti læknir þeirra tíma árið 1809, Frakkinn Francois Magendie (1783-1855). Hann setti örvaeitur frá Java, sem innihélt stryknín, á odd trégadds og rak í afturendann á hundum. Þeir dóu úr stryknineitrun.[5,7] Árið 1828 birti franskur skurðlæknir, Lembert (1802-1851), grein um „endermíska aðferð" (*méthode endermique*), sem annar franskur læknir, Lesieur, hafði raunar lýst árið 1825. Aðferðin fólst í því að fjarlægja yfirhúð (með blöðrugefandi efni í plástrum) og bera á vessafyllta undirhúð duft, lausn eða smyrsli með lyfjum (oft morfíni). Þessi aðferð til lyfjagjafa varð mjög útbreidd.[5,8] Aðferðin hefur þó bæði verið sjúklingum erfið og óviðurkvæmileg. Að auki má ætla að frásog lyfjanna frá íkomustað hafi verið breytilegt.

Þriðji franski læknirinn, Lafargue, lýsti því árið 1836, hvernig hann skar í yfirhúð með bólusetningarbíld sem hafði verið stungið í rakt duft með morfíni í. Nokkrum árum síðar tók hann upp nýja tækni þar sem hann smurði nál með morfínpasta, stakk henni í húðina og dró síðan út aftur þannig að morfínpastað sat eftir.[5,8]

Árið 1861 lýsti Lafargue enn aðferð til að koma lyfjum í föstu formi undir húð (*implantation*). Þessi aðferð hlaut ekki brautargengi, en var endurvakin 75 árum síðar með lyfjaforminu *implantablettae*.[5,8]

Írskur læknir, Francis Rynd (1801-1861), lýsti 1845 (og ítarlega 1861) áhaldi til þess að gefa morfín staðlega við taugaverk (*neuralgia*) frá andlitstauginni þríeinu (*N. trigemini*). Aðferð Rynds byggðist fremur á innrennsli en inndælingu.[5,8]

Það var fyrst árið 1865 að læknar áttuðu sig á því að íkoma stungulyfja djúpt í vöðva hefði í för með sér minni ertingu og þyldist betur en gjöf lyfja í bandvef undir húð.[4]



Mynd 2. *Myndin sýnir 10 ml Luer-lock lyfjadælu með bol úr gleri, en bullu, bullustaf og stút úr málmi. Á stútnum er sérstök „loka" („lock") til þess að tryggja festingu nálarinnar við stútinn. Þetta er ekki upphafleg gerð Luer-lyfjadæla (sbr. texta og mynd 7).*
(Mynd Lækningaminjasafns Íslands NS 2010).

Lyfjadælur og þróun þeirra

Alexander Wood (1817-1884) var skoskur læknir sem starfaði í Edinborg (mynd 1). Hann gaf morfín í lausn eða smyrsli með endermískri aðferð við taugaverk. Dag einn árið 1853 var hann að herpa saman æðar og æta með ferríklóríði í æðagúl á höfði barns. Hann notaði dælu og holnál sem var sérstaklega ætluð til slíkra aðgerða og kennd var við Ferguson, skurðlækni í London. Við þessa aðgerð á barninu kom honum í hug að dælan og nálin myndu henta til þess að gefa morfín staðlega við taugaverk. Hann reyndi þetta fyrst á gamalli konu og gaf henni stóran skammt af morfíni.[9,10] Þetta telst vera upphaf lyfjagjafa í bandvef undir húð (e. *subcutaneous/hypodermic injection*) í nútímaskilningi.

Dælan sem Wood notaði í fyrstu var með bol, bullu og bullustaf úr gleri og stút úr málmi (silfri?). Engin merki voru á dælunni eða stafnum til þess að mæla rúmmálseiningar. Wood endurbætti bæði dæluna (setti á bolinn rúmmálsmerkingar) og nálina (notaði fínni nál og færði gatið nær enda og skáslípaði). Skrúfgangur var á stútnum og nálin skrúfuð þar á.[5,7,11] Franskur skurðlæknir, Charles-Gabriel Pravaz (1791-1853), bjó til lyfjadælu sem

við hann var kennd („*l'appareil Pravaz*"). Pravaz notaði dæluna aldrei til lækninga í mönnum þótt endurbætt gerð hennar nyti síðar allmikillar hylli. Pravaz-dælan var flóknari að gerð en endurbætt Ferguson-dæla eins og Wood notaði.[5, 8]

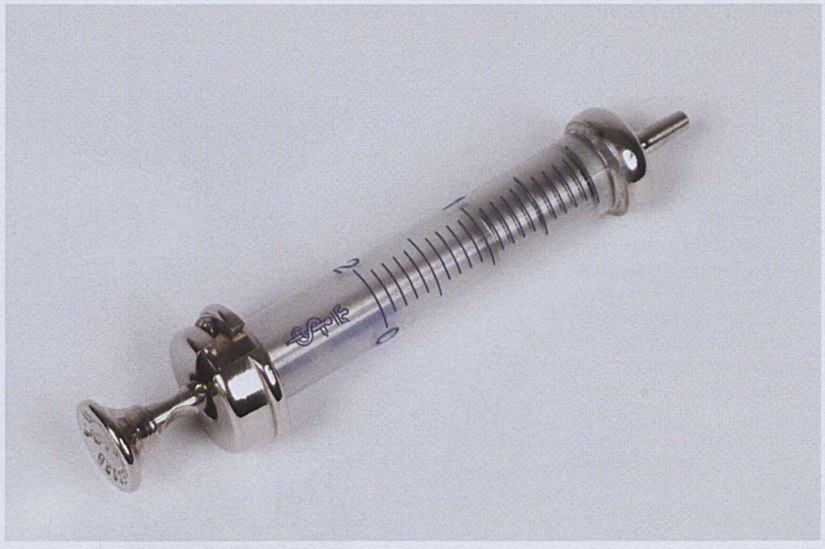
Árið 1869 smíðaði þýskur verkfærasmiður sem bjó í París, Wülfing Luer (d. 1883), nýja lyfjadælu sem við hann er kennd. Luer-dælan hafði þann kost að nálin var ekki skrúfuð á stútinn, heldur smellt á keilulaga enda hans. Hefur þetta haldist á lyfjadælum. Upphaflega voru merkingar til þess að mæla rúmmálseiningar á bullustafnum.[4, 5, 11] Á mynd 2 er sýnd seinni útfærsla á Luer-dælum þar sem merkingar (ml) eru á bol og sérstök „loka" („lock") er á stút til þess að tryggja festingu á nálina.

Record-dælurnar voru upphaflega þýskar (framleiddar af Dewitt og Herz í Berlín). Þær komu á markað á árunum 1906-1909. Telja má að þessar lyfjadælur með síðari breytingum hafi orðið ríkjandi uns einnota lyfjadælur komu til sögunnar upp úr miðri 20. öld. Bullan og bullustafurinn voru upphaflega úr málmi.[4, 5] Á mynd 3 er sýnd Record-dæla sem talin er vera upphafleg („original").

Til eru skrár um lausamuni er heyrðu til Sjúkrahúsi Reykjavíkur 1867 og 1878 en það var helsti spítali landsins á 19. öld. Í þessum skrám eru hvorki taldar lyfjadælur né nálar, en ýmsir aðrir hlutir sem algengir eru við lækningar: umbúðir, þvagglös, stólpípa, skæri, pinsettur, lyfjaskápar og fleira.[12] Árið 1878 hefur spítalinn þó eignast eina „tinspröite", en vandséð er að hún hafi verið notuð til lyfjagjafa við innstungu. Verður því ekki önnur ályktun dregin af þessu en sú að lyfjadælur hafi ekki verið til á spítalanum á þessum árum. Fyrsta heimild um að íslenskir læknar þurfi að eiga „sprautu" („morfín og sprautu"), er frá árinu 1902.[13] Auglýsingar um lyfjadælur fyrirfinnast heldur ekki með vissu í *Læknablaðinu* fyrr en á árunum 1929-1931.[14, 15]

Erfitt er að tímasetja hvenær plastlyfjadælur, sem síðar nefndust einnota lyfjadælur, hafi orðið algengar hér á landi. Elstu heimildir um notkun slíkra lyfjadæla (og nála) á spítölum eru frá árinu 1955.[16] Í heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins var notkun einnota lyfjadæla orðin þekkt á árunum 1962-1964.[17] Slíkar lyfjadælur voru fyrst auglýstar í *Læknablaðinu* á árunum 1962 og 1965.[18, 19]

Wood taldi að morfín verkaði á sársauka, bæði staðlega og eftir að hafa frásogast frá íkomustað.[10] Af öðrum skrifum hans frá sama tíma er þó ljóst að hann taldi staðlega verkun á verkjastað skipta meginmáli.[20] Það var hins vegar annar breskur læknir, Hunter, sem tók af öll tvímæli um að morfín verkaði jafn vel, hvort sem því var stungið í sársaukastaðinn eða fjær og eftir að hafa frásogast þaðan.[21]



Mynd 3. *Myndin sýnir 2 ml Record-lyfjadælu með bol úr gleri, en bullu, bullustaf og stút úr málmi. Þetta er talin vera upphafleg gerð Record-dæla, sem fyrst komu fram á fyrsta áratug 20. aldar. Þær voru, með síðari breytingum, ríkjandi lyfjadælur, uns einnota lyfjadælur komu á markað upp úr miðri 20. öld (sbr. texta).*
(Mynd Lækningaminjasafns Íslands NS 3897).

Elstu stungulyf og notkun þeirra

1. *Morfín*

Morfín er án efa fyrsta lyfið sem gefið var við innstungu undir húð (sbr. Wood að framan). Það sem er ef til vill athyglisverðast við morfín er að það hefur haldið gildi sínu frá upphafi vega og enn eru að koma fram skýringar á verkun þess og notagildi.

Morfín var fyrsti plöntubasinn sem hreinunninn var úr plöntum (morfin úr ópíum) og notaður til lækninga. Það afrek vann ungur lyfjasveinn í þýsku sveitaapóteki í byrjun 19. aldar (1806). Hann hét Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) og vann við ótrúlega frumstæðar aðstæður án þess að hafa hlotið nokkra formlega menntun utan apóteksins.[22, 23] Auk morfíns verður í þessum flokki lyfja fjallað um kókaín, sem var í árdaga talsvert notað í stungulyf.

Verkjadeyfing er sú verkun morfíns sem hæst ber. Morfín hefur verið ómissandi til verkjadeyfingar við skurðaðgerðir, við vissa langvinna sjúkdóma, á lokastigum lífsins og ekki síst við stór slys og í hernaði. Morfín til innstungu var notað í fransk-þýska stríðinu 1870-1871, báðum heimsstyrjöldunum og enn síðar í Írak og Afganistan. Í bardögunum 1944 á Omaha-ströndinni í Normandí var morfín enn síðasta hjálp sundurskotnum hermönnum.[24] Í þessu sambandi vekur sérstaka athygli frá stríðinu í Írak, að morfín gefið í æð eftir áverka á vígvelli hefur marktæka varnandi verkun gegn „post-traumatic stress disorder", sem kalla mætti „áfallabundna streituröskun".[25] Á vígvelli og við slysahjálp er morfín gjarnan gefið í sérstökum stungulykjum





Myndir 4 a, b. *Morfínlyf. til vinstri er flaska (4a), sem í var morfínlausn (ca. 5%) til innstungu undir húð (Solutio chloreti morphici pro injectione subcutanea) samkvæmt dönsku lyfjaforskriftasafni frá 1881. Hægra megin (4b) eru að ofan askja og lykjur með tetrapóni (kódein, papaverín og noskapín, auk morfíns) og skópólamíni. Fyrir neðan eru askja og stungulykjur (ampullae canulatae) sem innihalda 15 mg morfín, auk annarra alkalóíða í ópíum (omnopon).*
(Myndin var tekin í Lyfjafræðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).

og í stærri skömmtum en ella. Áður tíðkaðist alloft að nota lyfjasamsetningar til innstungu sem í var morfín, auk annarra alkalóíða í ópíum (tetrapón, omnípón) (mynd 4b).

Læknar á 19. öld notuðu greinilega hugtakið taugaverkur „neuralgia" í víðari merkingu en gert er í dag, þótt taugaverkur í andlitstauginni þríeinu (sbr. Rynd hér að framan) hafi efalaust verið taugaverkur í nútímaskilningi. Svo virðist sem læknar hafi á þessum árum talið að verkun morfíns á sársauka jafngilti lækningu og ekki áttað sig á því, þótt undarlegt sé, að morfín veldur ávana og fíkn engu síður en ópíum. Raunar er svo að sjá að læknar hafi fyrst talið að ávani og fíkn væru bundin við inntöku en ekki innstungu.[5]

Allbutt[26] var einn sá fyrsti sem varaði við gagnrýnislausri meðferð á verkjum með morfíni. Honum fórust svo orð um slíka sjúklinga: „These patients suffer from various forms of neuralgia from abdominal, uterine, facial, cervico-brachial, sciatic and other pains – they seem as far from cure as ever they were, they all find relief in the incessant use of the syringe, and they all declare that without the syringe life would be insupportable." Því má svo bæta við að það var fyrst skömmu fyrir fyrri heimsstyrjöld sem samþykktar voru alþjóðlegar reglur til þess að stemma stigu við ávana og fíkn í morfín, kókaín og fleiri lyf.

Macht[3] vakti athygli á því að fyrri tíðar læknar hefðu notað morfín í mun stærri skömmtum en síðar varð. Því til staðfestingar er að morfínlausn til innstungu sem ríkjandi var í Danmörku um aldamótin 1900, var ca. 5% (allt að því fimmfalt meira en nú er) (sbr. mynd 4a).

2. *Kókaín*

Um miðja 19. öld voru engin ráð önnur til þess að framkalla staðdeyfingu en að frysta hlutaðeigandi vefi tímabundið með efnum á borð við etra eða etýlklóríð. Eftir að þessum efnum hafði verið úðað á húð gafst takmarkað svigrúm til einfaldra skurðaðgerða. Kókaín var fyrsta staðdeyfingarlyfið sem staðið gat undir nafni.

Kókaín var fyrst einangrað og hreinunnið úr blöðum kókaplöntunnar árið 1860. Það gerði þýskur vísindamaður, Albert Niemann. Hann taldi að kókaín hefði sérstaka verkun komið á tungu, sem ylli því að tungan yrði tímabundið dofin. Staðdeyfandi verkun kókaíns var hins vegar fyrst staðfest 1884, þegar austurískur augnlæknirinn Carl Koller (1858-1944) gerði sér ljóst að kókaín hefði yfirborðsvirka staðdeyfingu í augum. Koller hafði áður reynt ýmis lyf, þar á meðal morfín, en ekkert þeirra hafði verkun í líkingu við kókaín.[27]

Mjög fljótlega eftir þetta tóku þekktir skurðlæknar að nota kókaín til innstungu, ýmist til íferðarstaðdeyfingar eða til svæðisstaðdeyfingar. Meðal þeirra var Stewart Halsted (1852-1922), frumkvöðull í skurðlækningum og í aðgerðum á kviðsliti. Hann er sagður hafa gert yfir 2000 aðgerðir í staðdeyfingu á árunum 1885 og 1886 og notaði til þess sterka kókaínlausn (4%).[11] Af öðrum þekktum skurðlæknum sem notuðu kókaín til staðdeyfingar má nefna Þjóðverjana Oberst (1849-1925) og Schleich (1859-1922).[27]

Kókaín notað til staðdeyfinga í formi stungulyfs getur hæglega frásogast frá ókomustað og valdið ýmsum óæskilegum verkunum. Þar að auki var það ágalli, hve kókaín verkar stutt. Kostir þess að gefa adrenalín með kókaíni fólust einmitt í því að minnka mætti bæði skammta og seinka frásogi kókaíns og lengja þannig staðdeyfandi verkun og minnka óæskileg áhrif. Hér kom til sögunnar þýskur skurðlæknir, Heinrich Braun (1862-1934). Dag einn árið 1900 las hann í blaði að tekist hefði að vinna efni úr nýrnahettum sláturdýra sem dræg saman æðar. Honum kom þá til hugar að blóðtæming í vef með þessu efni gæti átt rétt á sér við notkun staðdeyfingarlyfja. Það var upphaf þess að nota adrenalín með kókaíni og síðar yngri staðdeyfingarlyfjum. Braun varð brautryðjandi í notkun nýrra staðdeyfingarlyfja (prókaín 1905) og frægur fyrir handbók sína í staðdeyfingum.[28] Hér á landi var það einkum Matthías Einarsson sem í fyrstu fetaði í fótspor Brauns (sjá síðar).

3. *Sýfilislyf*

Sýfilis var víða tiltölulega útbreiddur kynsjúkdómur á 19. öld og síðar. Frá fyrri tíð höfðu húðútbrot, sár og fleiður vegna sýfilis verið meðhöndluð útvortis með kvikasilfursamböndum, einkum kalómeli (merkúróklóríði). Síðar tíðkaðist að gefa kvikasilfursambönd í vöðva við sýfilis.

Í fyrsta lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá 1871 (sjá hér á eftir) er stungulyf til íkomu undir húð sem innihélt kvikasilfur og morfín.[29] Í lyfjaforskriftasafninu frá árinu 1900 eru fleiri en eitt kvikasilfursamband ætlað til innstungu.[30] Athygli vekur að í lyfjaforskriftasafninu frá 1922 eru enn tvær olíudreifur kvikasilfursambanda ætlaðar til íkomu í vöðva og innihélt önnur kalómel, en hin merkúrísalicýlat.[31] Þegar þetta var voru þó betri sýfilislyf komin til sögunnar (arsfenamín og vismútsambönd).

Sýnishorn af gömlum kvikasilfurlyfjum til innstungu hefur ekki fundist. Á mynd 5 er sýnishorn af Salyrgan®, mersalýl, sem var hið fyrsta svokallaðra kvikasilfurþvagræsilyfja og var einnig notað í litlum mæli við sýfilis.

Sagan af arsfenamíni, sem sett var á markað árið 1910 með heitinu Salvarsan®, er vel þekkt.[32, 33] Salvarsan® var þurrefni í lykjum og þurfti helst að gefa í æð. Meðferð og gjöf var vafningasöm. Til er mjög lifandi lýsing á gjöf lyfsins frá íslenskum lækni sem starfaði í Danmörku. Duftinu úr lykjunni var hellt í sæfða skál og hrært út með natríumbíkarbónatlausn þar til orðin var til gulbrún lausn sem hann gaf sýfilissjúklingi eftir þynningu með saltvatni í bláæð á handlegg.[34] Á þessum tíma var gjöf lyfja í æð nýlunda. Salvarsan® barst til Íslands þegar sumarið 1910 og



Mynd 5. *Sýfilislyf. Arsfenamín (Salvarsan® Hoechst) var sett á markað árið 1910 gegn sýfilis og var árangur tímamótarannsókna Paul Ehrlichs (1854-1915) og samverkamanna. Auðleyst salt lyfsins, neóarsfenamín (Neosalvarsan® Hoechst), kom á markað skömmu síðar (að ofan til vinstri). Neoarsphenamine (U.S.P., samheitalyf frá Merck) er fyrir miðju að neðan. Salyrgan®, mersalýl, fyrsta kvikasilfurþvagræsilyfið, var notað í litlum mæli við sýfilis (efst til hægri).* *(Myndin var tekin í Lyfjafræðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).*

var reynt á holdsveikisjúklingum, gefið í vöðva.[35]

Fáum árum eftir að Salvarsan® var sett á markað, var tekið að nota neóarsfenamín (Neosalvarsan®) sem var auðleyst í vatni og mun þægilegra í meðförum (mynd 5).

4. *Digitalis*

Ýmsar digitalissamsetningar voru snemma ætlaðar til innstungu. Vitað er að slík stungulyf voru sum komin á markað skömmu eftir aldamótin 1900. Mjög erfitt hefur reynst að fá upplýsingar að lútandi þessu í aðgengilegum heimildum. Digitalisstungulyf voru (og eru) gefin í litlu magni og því jókst þörfin á að ráða yfir lyfjadælum sem tryggilega gætu mælt lyf í litlu rúmmáli (mynd 6). G-strófantín var digitalissamband sem einungis var notað til íkomu í æð. Vafalítið hafa læknar



Mynd 6. *Digitalisstungulyf, þar á meðal G-strófantín (óljóst efst til vinstri), komu snemma fram. Þessi lyf voru gefin í litlu magni og óx því þörfin á lyfjadælum með nákvæmum merkjum lítils rúmmáls. Gömul en ótímasett lyfjadæla slíkrar gerðar sést neðst á myndinni (lyfjadælur líkrar gerðar eru eða voru oft gjarnan kenndar við insúlín).* *(Myndin tekin í Lyfjafræðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson).*



Mynd 7. *Myndin sýnir lyfjadælu með nál og glerstauka, sem í eru lyf í töfluformi (m.a. morfín og stryknín) til upplausnar og innstungu (frá Parke, Davis & Co.). Lyfjadælan er af Luer-gerð (með upphaflegum rúmmálsmælieiningum á bullustafi; einnig frá Parke, Davis & Co.). Glerstaukarnir og lyfjadælan voru varðveitt í þar til gerðu málmhylki (efst á myndinni) og má líta á sem „vasabirgðir" læknis í starfi. Hlutir í eigu J.F.S. Myndin var tekin í Lyfjafræðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson.*

í upphafi talið notagildi digitalissambanda til innstungu meira en síðar varð. Einn þekktasti hjartalæknir á Íslandi á fyrri árum taldi þannig árið 1943, að fullur árangur af digitalisgjöf fengist nær undantekningarlaust með því að gefa lyfin við inntöku.[36]

5. *Stungulyf í dönskum lyfjaskrám*

Danskar lyfjaskrár og lyfjaforskriftabækur giltu og voru lengi notaðar á Íslandi.

Danska lyfjaskráin (*Pharmacopoea Danica*) kom út 1868, 1896 og enn 1907. Í þessum útgáfum eru engar lyfjasamsetningar til innstungu. Fyrst í útgáfunni 1933 er getið um lyfjasamsetningar til innstungu (alls 9).[37] Stungulyfin voru undarlega fá, sem bendir til þess að höfundar lyfjaskrárinnar hafi verið íhaldssamir. Í fyrstu útgáfu lyfjaforskriftasafns Kaupmannahafnarspítala 1871 eru allnokkrar lyfjasamsetningar ætlaðar til innstungu.[29] Þar má nefna kvikasilfur + morfín og 5% morfín til innstungu. Einnig er getið um stryknín og atrópín til innstungu. Í útgáfunni frá 1900 eru auk kvikasilfurs, morfíns, apómorfíns, strykníns og atrópíns eftirfarandi lyf til innstungu: Secale cornutum, pílókarpín, kókaín (4%), hýóscýamín og arsen.[30] Um kamfóru (notuð í Danmörku frá 1868) skal þess sérstaklega getið að kamfóra í olíulausn til innstungu var í áratugi mikið notuð sem örvandi lyf, og oft í stórum skömmtum, við eitrunum, handa deyjandi fólki og svo framvegis.[34]

Ljóst er að íslenskir læknar við nám í Danmörku á síðari hluta 19. aldar, gátu auðveldlega komist í kynni við stungulyf. Enda telur Schou[8] að stungulyf hafi verið almennt þekkt og notuð af dönskum læknum eftir 1860.

Þróun stungulyfja

Í lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá árinu 1922 er lýst natríumklóríðlausn (0,9%) og samsettri natríumklóríðlausn (Ringers-lausn).[31] Þegar hér var komið sögu var vitað um osmótískan þrýsting í líkamsvefjum og að hann væri gróft tekið jafngildur ósmótískum þrýstingi af völdum 0,9% saltvatns („fýsíólógískt saltvatn"). Kom þá smám saman upp sú krafa að lausnir stungulyfja skyldu vera „ísótón", jafnþrýstnar, við 0,9% saltvatnslausn (með nokkrum vikmörkum þó). Þetta dregur úr hugsanlegum vefjaskemmdum af völdum stungulyfja og var endanlega tekið upp í Dönsku lyfjaskrána 1948 og var það mikið framfaraspor í gerð stungulyfja.[38] Á það skal hér enn minnt, að danskar lyfjaskrár giltu þá á Íslandi.

Notkun stungulyfja hófst allmörgum árum áður en Lister birti niðurstöður sínar um smitvörn (*antisepsis*) og áður en smitgát (*asepsis*) varð á færi lækna við skurðaðgerðir eða lyfjafræðinga við lyfjagerð. Helstu sárabakteríur voru þá enn ófundnar eða ógreindar.[32, 33] Því fór ekki hjá því að ígerðir kæmu í stungusár eftir gjöf stungulyfja. Norman-Jones[5] hefur í grein sinni mynd af morfínista sem er að deyja, alsettur kýlum. Hann tók þó jafnframt fram að merkilega fáar lýsingar á sýkingum eftir gjöf stungulyfja sé að finna í fyrri skrifum. Engu að síður vann krafan um smitgát við framleiðslu stungulyfja sér fylgi, svo og krafa um að stungulyf væru sæfð („steril"), ef þess væri nokkur kostur. Þessa sér stað í Lyfjaforskriftasafni Kaupmannahafnarspítala frá 1922[31] og var tekið upp sem ófrávíkjanleg krafa, ásamt kröfu um „tandurhreinindi", í Dönsku lyfjaskrána 1948.[38]

Áður en reglur þessar um smitgát og sæfingu tóku gildi, gat nánast verið tilviljun háð hve örverumenguð stungulyf voru við notkun. Þetta hefur til dæmis átt við þegar morfínlausn til innstungu var tekin úr flöskum og sett í hettuglös sem læknar tóku svo úr og dældu í sjúklinga sína (sbr. mynd 4a[34]). Þá þekktist lengi að læknar hefðu í fórum sínum nokkurs konar „vasabirgðir" lyfja í töfluformi, ásamt lyfjadælu og holnál, til þess að leysa upp. Vökvinn hefur vafalaust oft verið sæft saltvatn eða sæft vatn, en ílátin hafa án efa verið breytilegri, allt eftir því hvar læknar voru staddir, þegar lyfin voru gefin! Slíkur búnaður lyfja er sýndur á mynd 7 og var í eigu þekkts augnlæknis (Kjartans Ólafssonar (1894-1956)).

Ljóst er að þróun stungulyfja frá upphafi og til þeirra gæðakrafna sem um þau gilda í dag, tók eigi skemmri tíma en um 100 ár. Fyrir gildistöku lyfjaskrárinnar 1948 hétu stungulyf lausnir til innstungu, eða *solutiones pro injectione*, en skyldu nú, eftir skarpa aðgreiningu frá öðrum lausnum, heita *injectabile* (flt. *injectabilia*).

Kristinn Stefánsson (1903-1967) læknir, dósent í lyfjafræði við Háskóla Íslands, sá ástæðu til þess að leggja áherslu á og útskýra þessar nýjungar fyrir læknum í grein í *Læknablaðinu* árið 1953. Þar segir svo: „Þegar stungulyfjum fjölgaði og notkun þeirra jókst stórlega, varð knýjandi nauðsynlegt að greina þau frá öðrum lausnum, og var sá vandi leystur með heitinu *Injectabile* (B.P. og U.S.P. sem og Ph.Int. nota Injectio)". „Læknum er það mikið öryggi að vita, að vart má stinga öðrum lyfjum í hold en Injectabilia, og er ekki ástæða til að ætla, að nokkur læknir dæli inn öðrum lyfjum en þeim, sem merkt eru sem injectabilia, án þess að íhuga mjög vandlega hverju hann sprautar".[39]

Öll fyrirmæli um smitgát, sæfingu, jafnþrýsti og tandurhreinindi stungulyfja er enn fremur að finna í Norrænu lyfjaskránni 1963 (*Pharmacopoea Nordica 63*), en dönsk útgáfa hennar var löggilt hér á landi.[40]

Heimildir

1. Lyfjaverðskrá 1913. Verðskrá frá Reykjavíkur Apóteki. P.O. Christensen, lyfsali. Reykjavík 1913 (verðskráin gerð samkvæmt tilmælum landlæknis og í samráði við hann).
2. Sérlyfjaskrá 1965. Dóms- og kirkjumálaráðuneytið, Reykjavík 1965.
3. Macht DI. The history of intravenous and subcutaneous administration of drugs. JAMA 1916; 66: 856-60.
4. Feldmann H. Die Geschichte der Injektionen. Laryngo-Rhino-Otol 2000; 79: 239-46.
5. Howard-Jones N. A critical study of the origins and early development of hypodermic medication. J Hist Med All Sci 1947; II (2); 201-49.
6. Møller KO. Farmakologi. Det teoretiske grundlag for rationel farmakologi. 5. útg. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1958: 391-5.
7. Howard-Jones N. The origins of hypodermic medication. Sci Am 1971; 224: 96-102.
8. Schou J. Subcutan absorption af lægemidler. Doktorsritgerð. Háskólinn í Kaupmannahöfn 1959. Andelsbogtrykkeriet, Odense 1959: 13-7.
9. Wood A. New method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. Edinb Med Surg Jour 1855; 82; 265-81.
10. Wood A. Treatment of neuralgic pains by narcotic injections. BMJ 1858; 26: 721-3.
11. Martín Duce A, López-Hernández F. Origins of the hypodermic syringe and local anesthesia. Their influence on hernia surgery. Hernia 1999; 3: 103-6.
12. Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Fyrra bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 310-3.
13. Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Síðara bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 720 [tilvísun í skrif Guðmundar Hannessonar árið 1902].
14. Auglýsing um m.a. „glerdælur með föstum málmstút" frá B. Braun, Melsungen. Læknablaðið 1929: 15 [aftan við meginmál nóvemberheftis].
15. Auglýsing um „Record"-sprautur og holnálar frá Fr. P. Dungal, Reykjavík. Læknablaðið 1931: 17 [aftan við meginmál október-nóvemberheftis].
16. Gíslason P (f. 1924, d. 2011), fyrrum yfirlæknir, bréfleg heimild 16. 2. 2010 [segir, að þegar hann hætti á Landspítalanum 1955 hafi þar verið notaðar einnota dælur og nálar].
17. Líndal B (f. 1934), fyrrum hjúkrunarforstjóri, munnleg heimild, mars 2010 [telur, að farið hafi verið að nota einnota plastdælur og nálar á árunum 1962-1964 í Heilsuverndarstöð Reykjavíkur].
18. Auglýsing um m.a.: „Sprautur í miklu úrvali: Recordsprautur, glersprautur, nylonsprautur" frá Remedia hf., Reykjavík. Læknablaðið 1962: 46 [aftan við meginmál 3. heftis].
19. Auglýsing um „plastumbúðir og plasthluti" á nýtískusjúkrahúsum á Norðurlöndum til sóttvarna á sjúkrahúsum og á heilsuhælum frá Hermes sf., Reykjavík. Læknablaðið 1965: 49 [aftan við meginmál 2. heftis].
20. Wood A. Narcotic injection in neuralgia. BMJ 1858: 755 (Editor's letter box).
21. Hunter C. On narcotic injections in neuralgia. Med Times Gaz 1858: 457-8.
22. Møller KO. Historien om opdagelsen af morfin. Medicinsk forum 1966; 19: 65-80.
23. Jóhannesson T. Morphine and codeine. The analgesic effect in tolerant and non-tolerant rats. Doktorsritgerð. Háskólinn í Kaupmannahöfn 1967. Acta Pharmacol Toxicol 25 (Suppl 3). Munksgaard, Copenhagen 1967: 13-4.
24. Beevor A. D-Day. The Battle for Normandy. Penguin Books, London 2009: 110-1.
25. Holbrook TL, Galarneau MR, Dye JL, Quinn K, Dougherty AL. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. N Engl J Med 2010; 362: 110-7.
26. Allbutt C. The abuse of hypodermic injection of morphia. Practitioner 1870; 5: 327-31.
27. Holmstedt B, Liljestrand G. Readings in Pharmacology. Raven Press, New York 1981: 155-64.
28. Holmstedt B, Liljestrand G. Readings in Pharmacology. Raven Press, New York 1981: 164-8.
29. Pharmacopoea nosocomii civitatis Havniensis 1871. (Tekið eftir Zeuthen HR. Danske farmakopéer indtil 1925. Fr. Bagges Kgl. Hofbogtrykkeri, København 1927).
30. Pharmacopoea nosocomii civitatis Havniensis 1900. Fløjstrup A, Nebelong C. (útg.). Wilhelm Priors Forlag, København 1900.
31. Formulae nosocomiorum civitatis Havniensis 1922. Bang S, Bing HI, Møller NL Marcussen SS (útg.). Wilhelm Priors Kgl. Hofboghandels Forlag, København 1922.
32. Jóhannesson Þ. Upphaf smitvarnar og smiteyðingar. Upphaf sýklalyfja. Læknablaðið 1989; 75: 101-16.
33. Jóhannesson Þ. Sýklalyfjafræði I (2. útg.). Háskólaútgáfan, Reykjavík 1995: 9-32.
34. Erlendsson V. Kasuistiske Meddelelser. Akut Nikotin-forgiftning - Syfilis behandlet med intravenøs Indsprøjtning af Salvarsan. Ugeskrift for læger 1911; 73: 368-72.
35. Bjarnhéðinsson S. Um lækningatilraunir í Holdsveikra-spítalanum í Laugarnesi (niðurl). Læknablaðið 1917; 3: 85-92.
36. Skúlason T. Digitalis: Meðferð við organiska hjartasjúkdóma. Læknablaðið 1943; 29: 1-9.
37. Pharmacopoea Danica 1933 (Editio VIII). Engelsen & Schrøder, København 1933.
38. Pharmacopoea Danica 1948 (Editio IX). Þrjú bindi. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1948.
39. Stefánsson K. Nöfn og form lyfja. Læknablaðið 1953; 37: 81-9.
40. Pharmacopoea Nordica 1963 (Editio Danica). Fjögur bindi. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, København 1963.

Nordic Specialist Course in Palliative Medicine 2009-20011

Closing date for application – 31.03.2011

Samnorrænt sérfræðinám lækna í líknarmeðferð

Lífið, samtök um líknarmeðferð á Íslandi, hafa í samvinnu við norræn sérfræðifélög líknarlækna staðið fyrir sérfræðinámi í líknarmeðferð fyrir lækna frá og með haustinu 2003. Fimmta námskeiðið hefst haustið 2011. Námið er tveggja ára fræðilegt nám sem skiptist í sex 5 daga námskeið:

Introduction to palliative medicine and to course project. Symptom management in palliative care.
Þrándheimur, vika 39, 26.-30. október 2011.

The imminently dying. Audit in palliative care.
Helsinki, vika 4, 23.-27. janúar 2012.

Communication I. Ethics. Teamwork.
Málmey, vika 17, 23.-27. apríl 2012.

Decision making in palliative medicine. Emergencies in palliative medicine. Complementary and alternative treatments. Motor neuron disease. Teaching. Follow up on course project.
Bergen, vika 39, 24.-27. september 2012.

Communication II. Pain. Follow up on course project.
Kaupmannahöfn, vika 4, 21.-25. janúar 2013.

Management, organisation. Symptom control in non-malignant diseases.
Presentation of research projects Examination and evaluation.
Stokkhólmur, vika 16, 15.-19. apríl 2013.

Námskeiðunum fylgja heimaverkefni, þátttakendur þurfa að skila afmörkuðu rannsóknarverkefni og skriflegt próf er í lokin. Kennt er á ensku. Tveir Íslendingar eiga þátttökurétt. Vefsíða: www.nscpm.org

Kostnaður fyrir öll námskeiðin er 4040 evrur, auk húsnæðis og fæðis. Áhugasamir hafi samband við Valgerði Sigurðardóttur, yfirlækni á líknardeild Landspítala í Kópavogi, sem gefur allar frekari upplýsingar, sendir út umsóknareyðublöð og er tilbúin að aðstoða við styrkumsóknir. Sími: 543 6337; valgersi@landspitali.is

Líknarlækningar eru viðkennd sérfræðigrein í Bretlandi og Ástralíu, í nokkrum Austur-Evrópulöndum og í Asíu. Þær verða væntanlega viðurkenndar sem sérfræðigrein í Svíþjóð og Noregi innan fárra ára og námskeiðið samsvarar þeirri fræðilegu þekkingu sem þar verður krafist. Námið er einungis ætlað þeim sem hafa lokið sérnámi í læknisfræði þannig að líknarlækningarnar verða undir- eða viðbótarsérgrein.

Kjaraviðræður á tímum kreppu



Ágúst Örn Sverrisson
agust@hsu.is

Höfundur er hjartalæknir á heilbrigðisstofnun Suðurlands.

Undanfarið hefur samninganefnd LÍ átt í viðræðum við samninganefnd ríkisins vegna kjaramála en kjarasamningur lækna rann úr gildi á síðasta hausti. Í tilefni þessa og almennrar umræðu í samfélaginu um kaup og kjör er ekki úr vegi að læknar almennt leiði hugann að sínum kjaramálum og reyni að gera sér grein fyrir hvaða væntingar þeir hafi til ávinnings af komandi samningum.

Allir læknar, jafnt sem flestir aðrir þegnar, búa nú við mjög skert kjör miðað við það sem áður var og er skýringin einkum þríþætt, laun lækna hafa lækkað á meðan skatttaálögur hafa hækkað mikið. Læknar hafa nokkuð misjafna sögu að segja af launalækkunum en ef marka má óformlega könnun á mínum vinnustað hafa útborguð laun flestra lækkað um 10-20%. Samkvæmt skilagreinum ríkissjóðs, sem berast LÍ mánaðarlega, lækkuðu meðalheildarlaun lækna um 5% frá mars 2009 til mars 2010. Margir læknar hafa illa mátt við tekjulækkun til að standa við fjárhagslegar skuldbindingar sínar og því leitað leiða til að viðhalda tekjum með aukinni vinnu, í mörgum tilfellum erlendis.

Auk lækkunar launa og hækkunar skatta er kaupmáttur launa nú um 10% lægri en hann var fyrir hrun, sökum verðhækkana á allri neysluvöru sem varð vegna gengishruns og verðbólgu. Kaupmáttur launa hefur þó lítillega aukist að undanförnu í samræmi við hækkandi launavísitölu og minnkandi verðbólgu samkvæmt hagtölum Hagstofu. Kann þó að vera að þá hækkun megi rekja til lítilla afmarkaðra hópa, til dæmis slitastjórna, þar sem hinn almenni launþegi hefur ekki fengið neinar kjarabætur að undanförnu. Eftir að laun lækna hækkuðu um 7% við undirritun samninga í október 2008, hafa launataxtar ekki breyst. Sameiginleg áhrif lægri ráðstöfunartekna og minnkandi kaupmáttar hafa skert kjör lækna almennt að lágmarki um 15% á síðustu tveimur árum og hjá mörgum þeirra mun meira, eða allt að 20-30%.

Óháð því hve mjög kjör manna hafa verið skert á síðustu tveimur árum má öllum ljóst vera hvaða hljóð verður í samninganefnd ríkis. Ekki er um annað talað en að ríkiskassinn sé tómur og nánast ekkert svigrúm sé til launahækkana, hvorki hjá ríki né á almennum markaði. Því er þungt fyrir fæti hjá okkar mönnum að ná fram verulegri prósentuhækkun á launataxta umfram það sem aðrir hópar launþega ná fram í samningum nú seinni hluta vetrar. Fæstir hafa vogað sér að vonast eftir hækkunum sem nema meira en broti af þeirri kjaraskerðingu sem læknar hafa orðið fyrir.

Það er því miður nær óhjákvæmilegt að viðræður nú og væntanlegir samningar muni aðeins að takmörkuðu leyti leiðrétta kjararýrnun lækna með prósentuhækkun launa. Að sjálfsögðu hafa taxtahækkanir lítið að segja ef kaupmáttur launa er ekki tryggður á sama tíma með stöðugleika í efnahagslífi. Í þessu sambandi er rétt að benda á að á örfáum mánuðum, seinni hluta árs 2008 og í upphafi árs 2009, hvarf á einu bretti öll sú kaupmáttaraukning sem myndast hafði í landinu frá árinu 2000. Til þessarar staðreyndar verðum við læknar að líta í okkar kjaraviðræðum líkt og aðrar stéttir.

Sé erfitt að ná fram verulegum hækkunum á launatöflum, megum við læknar leiða hugann að því hvort ekki megi bæta kjör okkar með öðrum hætti. Því miður er því svo farið að stór hluti lækna er óánægður í starfi eins og komið hefur fram í viðhorfskönnunum, nú síðast í stórri könnun á starfsánægju innan Landspítalans. Tveir augljósir þættir sem draga úr starfsánægju lækna er óánægja þeirra með kjör sín og langur og óreglulegur vinnutími. Augljós rök hníga því að því að læknar leggi áherslu á styttingu vinnuviku og viðveru í komandi samningum. Væri það í takt við heilbrigða forgangsröðun og líklegt til að auka lífsgæði ef læknar gætu aukið frítíma sinn til að sinna hugðarefnum og fjölskyldu, án þess að þurfa að skerða kjör sín frekar.

Það er reynsla þeirra sem best þekkja til kjaraviðræðna að sjaldnast náist verulegur árangur án sérstakra aðgerða eða hótana um slíkt af hálfu launþega. Nú ber svo við að læknum á Íslandi fer óðum fækkandi og menn sækja unnvörpum í betra vinnuumhverfi og kjör í nágrannalöndum. Okkur læknum ber skylda til að sporna gegn þessari þróun með því að reyna að bæta starfsumhverfi okkar hér. Slíkar umbætur munu ekki nást fram án þess að læknar séu tilbúnir sem sameinaður og samhentur hópur að grípa til sértækra aðgerða. Ekki er víst að tími gefist til slíks nú á þessu ári en ekki er ráð nema í tíma sé tekið. Með góðri undirbúningsvinnu gætu læknar horft fram á enn sterkari stöðu gagnvart samnningsaðilum sínum á næsta ári, sem vonir standa til að bjóði upp á hagfelldari efnahagsaðstæður en við nú búum við.

Stjórn LÍ

Birna Jónsdóttir
formaður
Valgerður Á Rúnarsdóttir
varaformaður
Sigurveig Pétursdóttir
gjaldkeri
Anna K. Jóhannsdóttir
ritari
Ágúst Örn Sverrisson
Árdís Björk Ármannsdóttir
Orri Þór Ormarsson
Ragnar Victor Gunnarsson
Þórey Steinarsdóttir

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

Met í notkun ADHD-lyfja

Undanfarnar vikur hefur talsverð umræða átt sér stað meðal geðlækna og á vegum landlæknisembættisins og velferðarráðuneytisins um notkun á metýlfenídat-lyfjum hérlendis. Þetta eru lyf sem ávísað er vegna ADHD, ofvirkni með athyglisbresti, (aðallega rítalín) en fullorðnum sem greindir hafa verið með ADHD hefur fjölgað mjög á undanförnum misserum. Samhliða því sem notkun lyfjanna hefur aukist, hefur misnotkun þess farið vaxandi, en lyfin eru eftirsótt af sprautufíklum og ganga kaupum og sölum á svörtum markaði.

Hávar Sigurjónsson

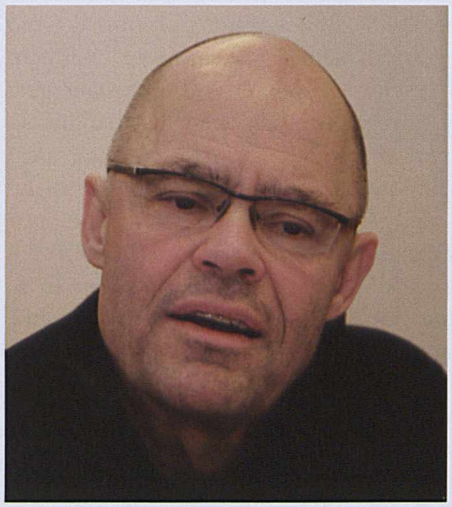
Umræðan hefur staðið í nokkra mánuði og hefur ráðherraskipuð nefnd skilað tillögum um úrbætur en umræðuna nú má að hluta rekja til þess að í desember síðastliðnum barst velferðarráðuneytinu bréf frá INCB (ávana- og fíkniefnanefnd Sameinuðu þjóðanna) um alvarlega stöðu metýlfenídat-lyfjanotkunar hér á landi. Í bréfi INCB kemur fram að notkun metýlfenídat-lyfja mæld í DDD (daglegir skammtar) á tímabilinu 2006-2008 var 8,76 á Íslandi og þá jafnvel meiri en í Bandaríkjunum þar sem notkun þessara lyfja hefur venjulega verið mest og tvöfalt meiri en í öðrum löndum. Tekið er fram að á árunum 2007-2009 hefur notkun þessara lyfja aukist enn frekar hérlendis, eða í um 11 DDD sem er mesta notkun sem vitað sé um. Í bréfinu furðar ávana- og fíkniefnanefnd Sameinuðu þjóðanna sig á þessu og óskar eftir upplýsingum um hvaða helstu læknisfræðilegu ástæður liggi að baki svo mikilli notkun.

Á Læknadögum var efnt til málþings undir yfirskriftinni *Eiga fullorðnir með ADHD sama rétt á rítalínmeðferð og börn og unglingar?* og kom þar skýrt fram að rítalínmeðferð fullorðinna hefur gerbreytt lífi margra til hins betra og vilja sumir nota orðið kraftaverk yfir þá breytingu sem lyfið hefur haft í för með sér fyrir viðkomandi. Enginn dregur þó í efa þá staðreynd að lyfið er meira notað hér en annars staðar og að misnotkun þess er einnig raunveruleg; menn greinir hins vegar á um leiðir til að koma í veg fyrir misnotkunina án þess að það dragi úr möguleikum þeirra sem þurfa á lyfinu að halda. Kostnaður ríkisins vegna niðurgreiðslna á metýlfenídat-lyfjum hleypur á hundruðum milljóna árlega og því er eftir allnokkru að slægjast ef tekst að draga úr notkuninni.

Læknablaðið ræddi við Kristin Tómasson formann Geðlæknafélags Íslands, Geir Gunnlaugsson landlækni og Pál Matthíasson framkvæmdastjóra geðsviðs Landspítala sem átt hafa sæti í vinnuhópi sem unnið hefur tillögur um hvernig skipuleggja megi greiningu fullorðinna með ADHD og eftirlit með útgáfu lyfjaskírteina.

Notkunin sé í samræmi við góð læknisfræðileg rök

„Þessi vandi hefur verið okkur ljós um nokkra hríð og landlæknir vakti athygli á þessu á síðasta ári," segir Kristinn Tómasson formaður Geðlæknafélags Íslands. „Kostnaður vegna þessara lyfja er gríðarmikill, 600-800 milljónir á ári, en fyrst og fremst snýst þó umræðan um að misnotkun þessara lyfja er orðin mjög algeng. Á mannamáli þýðir það að ávísuð lyf eru misnotuð og það er óþolandi staða. Metýlfenídat-lyf hafa fyrst og fremst verið þróuð og rannsökuð með tilliti til barna og unglinga en undanfarin 15-20 ár hefur aukist verulega ávísun þeirra til fullorðinna sem greindir eru með ADHD. Árangurinn af því er oft mjög góður. Fyrir börn og unglinga er til mjög ítarlegur meðferðarpakki, þar sem lyfin eru notuð jafnhliða annars konar meðferð og hefur það gefist mjög vel. Hins vegar hefur áherslan í meðferð fullorðinna aðallega falist í lyfjagjöf og spurning hvort ekki eigi að leggja meiri áherslu á annars konar meðferð til að draga úr notkun lyfjanna eftir því sem kostur er. Við verðum að ná notkun lyfjanna niður á það stig að misnotkun þeirra hverfi. Því má hins vegar ekki gleyma að fyrir valda einstaklinga er þetta mjög gagnlegt lyf og hefur valdið byltingu í lífi þeirra. Eftirspurn eftir þessum lyfjum er mjög mikil meðal sprautufíkla, enda eru þetta mjög öflug fíknilyf séu þau misnotuð. Fíklar komast yfir þessi lyf á tvennan hátt, annars vegar með því að fá þeim ávísað beint vegna eigin ADHD-greiningar og misnota síðan lyfið, eða fólk er að selja fíklum lyfin sín í stað þess að nota þau sjálft. Að mínu mati þarf að tryggja þeim sem sannanlega þurfa á lyfinu að halda aðgang að því. Hins vegar tel ég að áður en kemur að lyfjagjöf, sé mikilvægt að fullreyna aðrar meðferðarleiðir sem eflaust myndu gagnast hluta af þessum hópi. Með því móti myndi draga úr notkun metýlfenídat-lyfja og þar með misnotkun þeirra. Það skiptir mig engu máli hvort við notum meira eða minna af þessum lyfjum en aðrar þjóðir. Það sem skiptir máli er að notkunin sé í samræmi við góð læknisfræðileg rök



„Við stöndum frammi fyrir þeim vanda að koma í veg fyrir misnotkun lyfjanna en tryggja um leið að þeir sem þurfi á þeim að halda fái þau," segir Geir Gunnlaugsson landlæknir.



„Umtalsverður fjárhagslegur ávinningur," segir Páll Matthíasson framkvæmdastjóri geðsviðs Landspítala.



„Það sem skiptir máli er að notkunin sé í samræmi við góð læknisfræðileg rök," segir Kristinn Tómasson formaður Geðlæknafélags Íslands.

en staðreyndir um misnotkun lyfjanna segja mér að svo sé ekki nema að hluta til."

Standa vörð um góða þjónustu

„Notkun meðal fullorðinna á metýlfenídat-lyfjum er hratt vaxandi og hefur tvöfaldast á síðustu fimm árum," segir Geir Gunnlaugsson landlæknir. „Aukningin er langmest hjá fullorðnum en notkunin mæld í dagskömmtum lyfsins meðal barna hefur verið nokkuð stöðug. Spyrja má hvort þetta sé eðlileg þróun á notkun lyfsins og hvort við séum að nálgast hina sönnu þörf eða hvort notkunin sé ekki komin úr böndunum.

Það er ekki deilt um að lyf sem innihalda metýlfenídat geti hentað fullorðnum mjög vel, þó þau séu eingöngu skráð til notkunar fyrir börn 6-18 ára. Á hinn bóginn höfum við staðfestar upplýsingar um að slík lyf séu misnotuð af fullorðnum og sprautufíklum og gangi kaupum og sölum meðal þeirra á svörtum markaði. Við stöndum því frammi fyrir þeim vanda að koma í veg fyrir misnotkun lyfjanna en tryggja um leið að þeir sem þurfi á þeim að halda fái þau. Það er einnig áleitin spurning hvort allir þeir fullorðnu einstaklingar sem nú nota lyfið hafi farið í gegnum vandaða frumgreiningu og hvort önnur úrræði en lyfjagjöf hefðu hentað þeim jafn vel eða betur.

Síðastliðið haust voru upplýsingar sóttar úr lyfjagagnagrunni landlæknisembættisins og kannað hverjir fengju meira en þrjá dagskammta af lyfinu. Í ljós kom að margir fengu lyfseðla með slíkum skömmtum frá fleiri en einum lækni. Þegar athygli þeirra var vakin á þessu með bréfi frá landlækni kom í ljós að í sumum tilfellum átti þetta sér eðlilegar skýringar en í öðrum vissu læknar ekki um að sjúklingurinn væri einnig að fá lyfseðil frá öðrum læknum. Viðbrögð lækna við þessum aðgerðum voru mjög góð og ég hef fundið fyrir skilningi á því að ástandið sé ekki gott og að aukið eftirlit með ávísunum á þessi lyf sé nauðsynlegt.

Síðastliðið haust skipaði þáverandi heilbrigðisráðherra, Álfheiður Ingadóttir, vinnuhóp sem hefur í kjölfarið lagt í vinnu til að átta sig á notkuninni, þörfinni og vandanum. Í vinnuhópnum áttu sæti auk mín Einar Magnússon, lyfjamálastjóri ráðuneytisins, Guðrún I. Gylfadóttir frá Sjúkratryggingum Íslands og Jóhann Lénharðsson frá Lyfjastofnun. Fyrsta aðgerð vinnuhópsins var að skilgreina hverjir ættu að hafa leyfi til að ávísa metylfenídat-lyfjum. Niðurstaðan er að takmarka lyfjaávísanir þessara lyfja við taugalækna, geðlækna, barnageðlækna og barnalækna. Önnur aðgerð var að finna leiðir til að draga úr fjölda nýrra notenda lyfjanna og þá með því að bæta frumgreininguna og var geðsviði Landspítala falið að hafa yfirumsjón með henni, það er hinum faglega hluta hennar. Til að ná sem mestri sátt við þá sem vinna á vettvangi með ADHD hjá fullorðnum hef ég, ásamt Kristni Tómassyni formanni Geðlæknafélags Íslands og Páli Matthíassyni framkvæmdastjóra geðsviðs Landspítala, unnið að nánari útfærslu þessarar hugmyndar. Auk þessa vinnur nú hópur geðlækna og sálfræðinga að yfirferð og endurskoðun klínískra leiðbeininga um greiningu ADHD hjá börnum og fullorðnum og hefur þar hliðsjón af leiðbeiningum sem lagðar eru til grundvallar frumgreiningu og eftirfylgd í nágrannalöndum okkar. Þegar greiningarferli

í notkun þar eru skoðuð, virðist sem aðgengi að greiningunni sé auðveldara hér á landi þar sem einstaklingar geta leitað til sérfræðinga á stofum, meðan greiningin er mun miðstýrðari víðast annars staðar.

Við í vinnuhópnum höfum verið gagnrýnd fyrir að hafa notað orðið „yfirumsjón" varðandi greiningu, meðferð og eftirfylgd fullorðinna með ADHD, sem geðsviði Landspítala er falið. Okkar eina markmið er þó eingöngu að tryggja að þeir sem þurfa á lyfinu að halda fái það en aðrir ekki. Þetta er vandasamt og viðkvæmt mál og vandrataður meðalvegur. Grundvallaratriðið er að standa vörð um góða þjónustu fyrir fullorðna með ADHD. Það er ekki vafi í mínum huga að við Íslendingar getum bætt þjónustuna við þennan hóp um leið og við drögum úr þeim kostnaði sem fellur til vegna of- og misnotkunar metýlfenídat-lyfja hér á landi."

Breyttar verklagsreglur

Páll Matthíasson tekur undir skoðanir Kristins og Geirs varðandi meinta misnotkun metýlfenídat-lyfjanna og að mikilvægt sé að koma í veg fyrir hana. Páll segir að vinna þeirra Kristins ásamt landlækni hafi snúist um að setja verklagsreglur fyrir ADHD-greiningarferli fullorðinna og framkvæmd eftirlits með útgáfu lyfjaskírteina fyrir metýlfenídat-lyf og það komi öllum til góða, jafnt sjúklingum sem læknum sem þeim sinna. „Þessar tillögur voru unnar af nefndinni sem Álfheiður Ingadóttir skipaði í haust. Niðurstaða vinnu þeirrar nefndar var sú að geðsvið Landspítala ætti að hafa yfirumsjón með frumgreiningu fullorðinna á ADHD. Þetta skapaði kurr meðal geðlækna þar sem þeim þótti mörgum sem með því væri geðsviði falið eftirlitshlutverk sem með réttu ætti að vera í höndum landlæknisembættisins. Við Kristinn Tómasson og Geir Gunnlaugsson mynduðum í framhaldi af þessu óformlegan hóp þar sem við unnum verklagsreglur og höfðum til hliðsjónar mörg af þeim sjónarmiðum sem komið höfðu fram meðal geðlækna í umræðum þeirra á milli í netheimum. Þá höfum við einnig haft til hliðsjónar klínískar leiðbeiningar um greiningu á ADHD sem unnar voru fyrir nokkrum árum og hafa verið til endurskoðunar að undanförnu hjá nefnd sem í eiga sæti Magnús Haraldsson geðlæknir, Gísli Baldursson barnageðlæknir og Páll Magnússon sálfræðingur. Hugmyndir okkar um verklagsreglur um ferli ADHD-greiningar ganga út á að einstaklingur leiti fyrst til heilsugæslunnar eða sálfræðings sem vísi viðkomandi til geðlæknis til greiningar. Geðlæknirinn gefur út beiðni um lyfjaskírteini til Sjúkratrygginga eftir ákveðið staðfestingarferli sem gæti verið sex mánuðir. Séu öll greiningarskilmerki til staðar gefa Sjúkratryggingar út lyfjaskírteini til viðkomandi. Við teljum að útiloka eigi einstaklinga með geðrofssjúkdóma, F20-29, frá því að fá þessi lyf þar sem þau geta kynt undir sturlun, ennfremur að einstaklingar með sögu um fíknsjúkdóm sem hafa ekki staðfestan eins árs langan þurrk frá vímuefnum fái þau ekki, og í þriðja lagi þurfi að skoða sérstaklega tilfelli þar sem greiningin er geðhvarfasjúkdómur. Hugmyndin er að viðkomandi fái í fyrstu lyfjaskírteini til sex mánaða og ef reynslan af notkun lyfsins er góð verði gefið út skírteini til 12 mánaða. Ef sjúkratryggingar eru í vafa geta þær vísað umsókninni um lyfjaskírteinið til landlæknisembættisins þar sem til staðar eru gagnagrunnar frá SÁÁ, sem og lyfjagagnagrunnur og hægt að ganga úr skugga um meðferðarsögu viðkomandi. Það sem skiptir máli er að enginn á að geta fengið metýlfenídat-lyf nema gegn lyfjaskírteini. Í dag geta einstaklingar fengið lyfin án þess, ef þeir eru tilbúnir að greiða þau fullu verði. Það verð er hátt en þó talsvert lægra en það sem greitt er fyrir það á svörtum markaði af sprautufíklum. Loks er hugmyndin sú að setja upp ADHD-teymi á geðsviði Landspítala, sem nýtist öllum sem koma að málinu. Landlæknir getur vísað vafatilfellum til teymisins, geðlæknar geta fengið annað álit á erfiðum tilfellum og ennfremur sinnir teymið tilvísunum frá göngudeild geðsviðs Landspítala."

Páll segir að fyrirmyndin að ADHD-teyminu sé meðal annars átröskunarteymi geðsviðs sem starfað hefur með góðum árangri í fimm ár. „Reynslan af því er mjög góð og það sinnir yfirleitt aðeins erfiðustu tilfellum en tilurð þess gefur faglegt bakland og það hefur reynst mikilvægt að geta leitað til þess þegar flókin og erfið tilfelli koma upp. Sama máli gegnir um ADHD sem er vissulega flókið klínískt vandamál, þó ekki sé það flóknara en margt annað sem geðlæknisfræðin fæst við. Það er möguleikinn á misnotkun lyfjanna sem gerir meðferðina flóknari."

Páll segir að kostnaður við að setja upp ADHD-teymi við geðsviðið að viðbættri umsýslu hjá landlækni og Sjúkratryggingum muni vera í kringum 40 milljónir á ári. „Ef við reiknum með að sparnaður ríkisins vegna minnkandi notkunar lyfsins geti numið allt að 200 milljónum á ári er ljóst að fjárhagslegur ávinningur er umtalsverður. En mikilvægara er þó að tryggja með öruggum hætti að þeir sem þurfa lyfin fái þau, um leið og dregið verður úr misnotkun lyfjanna."

Árangurinn er oft stórkostlegur

Grétar Sigurbergsson, geðlæknir flutti erindi á Læknadögum á málþingi um ADHD um rítalín-meðferð fullorðina. Hann kynnti sér þessa meðferð sem yfirlæknir réttargeðdeildarinnar á Sogni árið 1993.

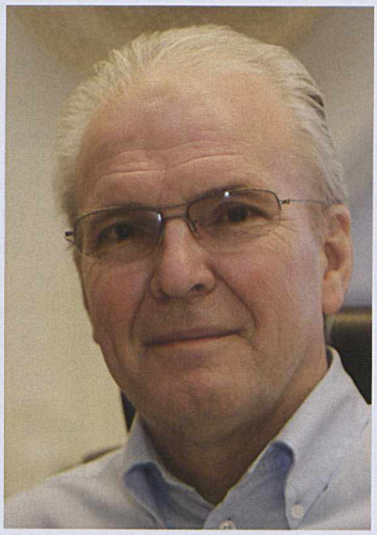
„Það vakti athygli mína hversu erfiðir margir fanganna gátu verið og héldu kerfinu stundum í heljargreipum. Ég rakst á rannsókn Stens Levander réttargeðlæknis sem komst að því helmingur karlmanna í sænskum fangelsum væri með ADHD. Ég kynnti mér ADHD og hóf að meðhöndla suma erfiðustu fangana með rítalíni. Þeir höfðu fram að því fengið róandi lyf sem gerði þá iðulega enn verri, en rítalínið gerði marga þessara fanga ljúfa sem lömb. Það verður að segjast að erfitt er að meðhöndla fanga með rítalíni án þess að það verði söluvara innan fangelisins. En þessi reynsla af rítalíni lofaði góðu og ég get nefnt síbrotamann, fíkil sem dvaldist í fangelsi frá unga aldri en hefur ekki stigið fæti þangað í 15 ár frá því hann hóf töku rítalíns. Hann er nú algjör fyrirmyndarmaður og segir að rítalín hafi bjargað lífi sínu."

Grétar sagði skilið við réttargeðdeildina og fangelsislækningar árið 1996 en fór að endurmeta suma af erfiðustu sjúklingunum, einkum þá sem þurftu síendurtekið að leggjast inn. „Meðal þeirra var ung kona sem gengið hafði illa að lækna. Hún þjáðist af geðhvörfum en ég velti því fyrir mér hvort hún væri auk þess með ADHD. Mér fannst það tilraunarinnar virði að reyna rítalín og hún var tilbúin að reyna nær hvað sem var. Hún tók fyrst rítalín fyrir 15 árum og hefur ekki komið inn á geðdeild síðan. Hún hefur verið einkennalaus og stundað sína vinnu. Mér varð ljóst að ADHD er ekki sjúkdómur en getur verið alvarlegur sjúkdómsvaldur, sér í lagi hjá fullorðnum."

Grétar segir að einkenni ADHD séu einbeitingarleysi, ofvirkni og hvatvísi og það sé þakklátt starf að leysa vanda þeirra sem þjást vegna þessa. „Ungt fólk með ADHD er líklegra en aðrir til að hverfa frá námi. Það hefur oft tilhneigingu til þunglyndis, kvíðaraskanir eru algengar, slysatíðni er hærri og hættan á að leiðast út í misnotkun vímuefna er margfalt hærri en hjá þeim sem ekki eru með ADHD."

Ofvirkni nánast þjóðareinkenni

Grétar segir kvillann vera arfgengan og hafi hugsanlega gert fólk hæfara til að lifa af við erfiðar aðstæður öldum saman. „ADHD gerir mann áræðnari, fífldjarfan jafnvel, og það eru eiginleikar sem hafa komið sér vel gegnum aldirnar hér á landi. ADHD gerir fólk stundum duglegt, mikilvirkt og oft mjög hugmyndaríkt. Það er sem sagt ekki alltaf til vandræða að vera með ADHD. En margt í samfélaginu gerir slíku fólki nú á tímum erfitt fyrir þegar áhersla er lögð á einbeitingu, minni, fyrirhyggju, stundvísi og skipulagsgáfu. Það má leiða að því líkur að hérlendis séu skýringar á því hvers vegna hlutfall ADHD sé hærra en í löndunum í kringum okkur, án þess að það hafi verið rannsakað. Við erum afkomendur fólks sem var áræðið og hvatvíst, það lagði á höfin út í óvissu og hafði ef til vill ekki fyrirhyggju til að hugsa um afleiðingarnar. Innflytjendasamfélög eru gjarnan þessu marki brennd og má velta því fyrir sér hvort genið sé ekki nokkuð ráðandi í slíkum samfélögum. Það væri verðugt rannsóknarefni og ýmislegt í hegðunarmynstri þjóðarinnar hefur mér fundist benda til þess að ofvirkni sé nánast þjóðareinkenni."



„Eitt af því ánægjulegasta sem ég fæst við í starfi mínu er að hjálpa ungu fólki með ADHD," segir Grétar Sigurbergsson geðlæknir.

Grétar tekur undir að vissulega þurfi að stemma stigu við misnotkun rítalíns og skyldra lyfja en engu að síður sé mikilvægt að hafa í huga að ADHD hafi lengi verið stórlega vangreint meðal fullorðinna. „Það eru aðeins 14 ár síðan efnt var til umræðufundar íslenskra geðlækna undir yfirskriftinni *Er ADHD til meðal fullorðinna?* Flestir töldu þá að svo væri ekki. Nú efast enginn um það lengur en við erum enn að vinda ofan af kúfnum. Ekki má heldur gleyma því að vangreindir einstaklingar með ADHD kosta samfélagið mikið. Heilbrigðisþjónustan og dómskerfið bera þyngsta hlutinn en fullorðnir með erfið einkenni af ADHD þjást af ýmsum fylgikvillum. Sumir leiðast út í vímuefnanotkun og andfélagslega hegðun og afbrot og slysatíðni þeirra er hærri en hjá öðrum. Það er því til mikils að vinna að greina ADHD sem fyrst hjá börnum því unglingar með ADHD eru miklu líklegri en aðrir unglingar til að leiðast út í vímuefnanotkun og detta út úr skóla. Það hefur verið sýnt fram á að með því að setja þessi börn á rítalín verða líkurnar á því að þau misnoti vímuefni engu meiri en hjá þeim sem ekki eru haldnir þessum kvilla. Eitt af því ánægjulegasta sem ég fæst við í starfi mínu er að hjálpa ungu fólki með ADHD sem hefur misst fótanna í tilverunni aftur á rétta braut og sjá það ná tökum á námi og ná að nýta hæfileika sína og blómstra."

Hávar Sigurjónsson

Bein tengsl milli fæðu og hegðunar

Michael Clausen barnalæknir hefur um árabil stundað rannsóknir á fæðuofnæmi og hann nefnir rannsóknir á áhrifum fitusýra á ónæmiskerfið sem einn þeirra þátta sem hann hefur beint athygli sinni að. „Út frá því vaknaði áhugi minn á því hvernig fæðan sjálf hefur áhrif á hegðun. Það er svo sem ekkert nýtt í sjálfu sér, þar sem kjörorðið „Þú ert það sem þú borðar" hefur lengi verið þekkt en spurningin snýst frekar um hvernig maður nálgast þetta," segir Michael.

Hávar Sigurjónsson

Um þetta fjallaði málþing á Læknadögum sem Michael skipulagði, en þar var fjallað frá ýmsum sjónarhornum um áhrif fæðunnar á líkamann, áhrif hennar á ýmsa sjúkdóma, stoðkerfið, húðina og taugakerfið. Breytingar á fæðumynstri þjóðarinnar voru einnig reifaðar, en þar hefur nánast orðið bylting á undanförnum árum.

Fitusýrur í frumuhimnum

Michael ræddi síðan sjálfur um áhrif fæðunnar á miðtaugakerfið og segir að lengi hafi verið þekkt að fæðan hefði ýmiss konar áhrif á hegðun og ofnæmisviðbrögð. „Á síðustu áratugum hefur rannsóknum á þessu sviði hins vegar vaxið mjög fiskur um hrygg og margt athyglisvert komið fram. Má nefna rannsóknir á áhrifum litarefna í matvælum á hegðun barna, sem hefur aftur verið staðfest í nýlegri vel gerðri breskri rannsókn. Fæðan sem við látum ofan í okkur samanstendur í meginatriðum af sykri, fitu og prótíni, auk steinefna og vítamína. Ekki hefur verið sýnt fram á að sykur hafi beinlínis áhrif á hegðun, önnur en þau að þegar börn fá stóran sykurskammt verða þau ör og kraftmikil um stund vegna þessa skyndilega orkuskots í líkamann. Fitan hins vegar er áhugaverðara rannsóknarefni þar sem hún hefur beinlínis áhrif á hegðunina. Það hefur verið sýnt fram á með góðum rannsóknum hvernig ómega-3 fitusýrur hafa áhrif á miðtaugakerfið. Bæði geta þær haft áhrif á þroska miðtaugakerfisins hjá barni í móðurkviði, á fyrstu árum barnsins og einnig hjá fullorðnum. Allar frumuhimnur í líkamanum eru búnar til úr fitusýrum og líkaminn nýtir þá fitu sem er í boði til að mynda frumuhimnurnar. Fitusýrurnar í frumhimnunni hafa mikil áhrif á gegndræpi frumuhimnunnar, framleiðslu á boðefnum, starfsemi viðtaka og jónaganga, auk losunar taugaboðefna. Fitusýrur koma einnig inn í genatjáningu. Rannsóknir sem gerðar hafa verið á þessu sviði hafa staðfest ótvírætt þessi áhrif fitunnar og þá sérstaklega ágæti ómega-3 fitusýra hvað varðar jákvæð áhrif á taugakerfið. Rannsókn á mæðrum sem tóku lýsi á meðgöngu sýndi ótvírætt að það hafði jákvæð áhrif á hegðun og þroska barnanna við fjögurra ára aldur. Í þessari rannsókn var tæplega 12.000 börnum fylgt eftir og það kom í ljós að fiskneysla á meðgöngu hafði mælanleg áhrif á greindarvísitölu barnanna. Þá hefur verið rannsakað að þunglyndissjúklingar eru með lág gildi af ómega-3 fitusýrum og einnig



„Líkaminn nýtir þá fitu sem er í boði til að mynda frumuhimnurnar," segir Michael Clausen barna- og ofnæmislæknir.

hefur komið í ljós að þeir sem svipta sig lífi eru með lág gildi af ómega-3. Það má því tengja skort á ómega-3 fitusýrum beint við þunglyndi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Lýsi er lífsnauðsyn

Michael segir að breytingar á neyslumynstri Íslendinga séu þess valdandi að neysla á ómega-3 fitusýrum hafi minnkað hjá þjóðinni. „Fiskneysla hefur minnkað gríðarlega og í rannsókn sem ég gerði fyrir nokkrum árum á fiskneyslu 10-11 ára barna kom í ljós að börnin borðuðu ekki fisk nema í mesta lagi einu sinni til tvisvar í viku. Það má auka. Hvað lýsið varðar þá er það einfalt. Við eigum að taka lýsi. Þeir sem ekki gera það þjást af D-vítamínskorti stærsta hluta ársins. Það er ekki tilviljun að forfeður okkar tóku lýsi."

Michael nefnir einnig að neysla á alls kyns jurtum og kryddi hafi ýmiss konar áhrif á líkamsstarfsemina. „Það var gerð athyglisverð rannsókn á áhrifum óreganókryddsins á boðefni í heilanum og birt í fyrra. Þar er sýnt fram á að óreganó getur hamlað endurupptöku á mónóamínum og haft þannig hugsanleg jákvæð áhrif á líðan okkar. Til eru margar ágætar rannsóknir sem sýna ótvírætt fram á að fæðan sem við borðum getur haft bein áhrif á hegðun okkar og lífsgæði. Það er mikilvægt að fræða almenning um kosti góðrar næringar og hvað sé gott fyrir mann og hvað ekki. Það er því miður mikið af upplýsingum í gangi sem lítið mark er takandi á, en þumalputtareglan gæti verið sú að taka ekki mark á upplýsingum frá seljandanum. Það skyldi enginn gera. Betra er að treysta óháðum fagaðilum."



„Skýrar vinnureglur minnka líkur á að tilfinningaleg vandamál skapist við einstök tilfelli," segir Sigurveig Pétursdóttir bæklunarlæknir.

Beinbrot af völdum ofbeldis

„Ofbeldi á börnum er afskaplega vítt hugtak. Það getur verið allt frá andlegu ofbeldi yfir í hart líkamlegt ofbeldi. Í starfi mínu sem bæklunarlæknir sé ég einungis þau börn sem eru með beinbrot en aðrir læknar sjá hin börnin. Það eru slysadeildarlæknar og barnalæknar sem bera þar hitann og þungann," segir Sigurveig Pétursdóttir bæklunarlæknir, en hún talaði um ofbeldi gegn börnum á Læknadögum á málþingi um bráðalækningar.

„Það getur verið mjög erfitt að átta sig á því hvort áverkinn stafi af ofbeldi eða eigi sér aðrar orsakir. Þegar ég starfaði á bæklunardeild háskóla-sjúkrahússins í Uppsölum í Svíþjóð á árunum 1990-2002 fékk ég áhuga á þessu og tók þátt í að byggja upp móttöku- og greiningarferli fyrir börn sem grunur lék á um að hefðu orðið fyrir líkamlegu ofbeldi. Kerfið sem við byggðum upp hafði mikil og góð áhrif og það má reyndar rekja til tveggja ákveðinna tilfella þar sem aðgerðaleysi vakthafandi læknis byggðist alfarið á þeirri staðreynd að hann var góðmenni og gat ekki trúað því að nokkur hefði beitt barnið sem komið var með ofbeldi. Áverkinn benti hins vegar eindregið til hins gagnstæða og þetta varð til þess að settar voru upp skýrar leiðbeiningar um hvernig meðhöndla skyldi svona mál. Þær ollu nokkrum usla í upphafi en urðu síðan til góðs og eru að því er ég best veit enn í notkun. Þetta gekk einfaldlega út á að öll börn sem lögð voru inn með lærbrot og voru yngri en tveggja ára og ekki var staðfest að það hefði gerst í slysi eða í vitna viðurvist, voru rannsökuð sem óeðlileg beinbrot. Það þarf auðvitað ekki að þýða að barnið hafi verið beitt ofbeldi; óeðlilegt beinbrot getur bent til þess að

eitthvað sé að barninu sem ástæða er til að kanna betur. Með þetta að leiðarljósi er líka auðveldara að nálgast aðstandendur, leggja öll spilin á borðið og snúa þeim upp. Það er engin ásökun fólgin í því, heldur er þetta útskýrt sem vinnuregla sjúkrahússins. Þannig halda allir andlitinu og miklu auðveldara verður að eiga samstarf við aðstandendur. Skýrar vinnureglur minnka líkur á að tilfinningaleg vandamál skapist við einstök tilfelli. Hér vantar slíkar reglur. Þetta sem ég er að lýsa átti eingöngu við lærbrot, því orsakir annarra beinbrota getur verið flóknara að greina. Börn á öðru ári sem byrjuð eru að ganga fá oft smábrot sem verður að telja eðlileg þó gáleysi geti verið um að kenna. Eldri systkini geta einnig valdið beinbrotum smábarna ef þau eru að rogast með þau í fanginu eða veltast með þau. Skýringarnar geta því verið af ýmsum toga en það leysir okkur ekki undan þeirri skyldu að rannsaka til hlítar hvert tilfelli og ekki síst ef grunur um misþyrmingu vaknar."

Sigurveig leggur þunga áherslu á að alltaf skuli rannsaka hvort beinbrot stafi af misþyrmingum ef barnið er ekki farið að ganga. „Af hverju brotna hvítvoðungar?" það er spurning sem maður verður að spyrja sig. Börn sem ekki eru farin að tala eru þau börn sem helst eru útsett fyrir misþyrmingum. Þau geta ekki sagt frá hvað gerðist. Og ef áverkinn stafar af misþyrmingum eru þessi börn í lífshættu. Það er vitað að ofbeldi endurtekur sig og næsta skref getur orðið harðara. Það verður að segja það og fylgja málum eftir samkvæmt þeirri hræðilegu staðreynd að næsti áverki getur orðið barninu banvænn. Hér á landi eru sem betur fer ekki mörg tilfelli barna undir tveggja ára aldri sem koma inn með beinbrot. Af þeim eiga langflest sér eðlilegar skýringar en í starfi mínu hér á Landspítala hef ég séð tilfelli sem var örugglega misþyrming og tvö sem ég er nokkuð viss um að hafi verið af völdum ofbeldis. Við læknarnir vitum síðan ekkert hvað verður um málið eftir að við höfum tilkynnt það til barnaverndaryfirvalda nema komi til málaferla og maður verði kallaður til vitnis. Annars vitum við ekki hvernig málinu reiðir af. Við fáum ekki að vita neitt og þó það eigi sér skýringar, skilur það mann eftir í lausu lofti og það er slæmt að vita ekki hvort grunur manns reyndist réttur eða ekki."

Ekki alltaf mannvonska

Sigurveig segir að lokum að þó erfitt geti verið að koma að málum þar sem börn hafi orðið fyrir ofbeldi þá telji hún rétt að hafa í huga að ofbeldið þurfi ekki alltaf að stafa af hreinni mannvonsku. „Það er alltaf rangt, alltaf refsivert og alltaf ástæða til að stoppa það, en það hjálpar manni sjálfum að hafa í huga að manneskjan sem beitir ofbeldinu getur hafa verið aðframkomin af þreytu, átt í andlegum erfiðleikum, eða hafi engan stuðning frá umhverfinu. Sumir eru ekki hæfir til að hafa börn af ýmsum ástæðum og fyrir okkur sem sjáum þetta í starfi okkar er rétt að hafa þetta í huga þegar við þurfum að eiga samskipti við þann sem beitt hefur barn ofbeldi. Við dæmum ekki heldur sýnum skilning en gerum engu að síður það sem þarf að gera."

FÉLAG ÁHUGAMANNA UM SÖGU LÆKNISFRÆÐINNAR

Freud í Íslendingasögum

Fundur á vegum Félags áhugamanna um sögu læknisfræðinnar í fundarsal Þjóðminjasafns laugardaginn 26. febrúar kl. 10.00.
Fundarstjóri: Ólöf Garðarsdóttir

Fyrirlesarar:
Torfi Tulinius prófessor
„Veg þú aldri meir í inn sama knérunn en um sinn."
Um endurtekningar og dauðaþrá í Brennu-Njáls sögu.

Óttar Guðmundsson læknir
„Brunnu beggja kinna
björt ljós á mig drósar"
Um ástir og ástleysi í skáldasögunum.

Kaffiveitingar.

Tækifæri til að gera betur

„Hvað er góð heilbrigðisþjónusta og hvenær er hún örugg?" spurði Leifur Bárðarson í erindi sínu á málþingi á Læknadögum.

Svarið er jafneinfalt og spurningin. „Heilbrigðisþjónusta er örugg þegar engin óhöpp eiga sér stað," segir Leifur. „Spurningin í framhaldinu snýst svo um hvernig við tryggjum sem öruggasta heilbrigðisþjónustu, hvaða aðferðum og hvaða verklagi þarf að beita til að ná þessu markmiði. Góð heilbrigðisþjónusta er þegar meðferðin er í samræmi við nýjustu þekkingu. Það gerist alltof oft þegar grannt er skoðað að sjúklingar útskrifast ekki á þeirri meðferð sem þeim er ætluð. Allir gera ráð fyrir að svo sé, en þegar farið er yfir skýrslur getur komið í ljós að hátt hlutfall sjúklinga fær ekki þá meðferð sem þeim var ætluð," segir Leifur.



„Heilbrigðisþjónusta er örugg þegar engin óhöpp eiga sér stað," segir Leifur Bárðarson.

Þekkingin skilar sér ekki alltaf

Leifur segir að vandinn liggi að nokkru leyti í því að læknisfræðin leggi alla áherslu á að rannsaka tilurð sjúkdóma og hvernig sé best að lækna þá, en áherslur skorti þegar kemur að því að beita þessari þekkingu við meðferðina sjálfa. Hann vitnar í nýlega bandaríska rannsókn þar sem bent er á að á móti hverjum dollara í Bandaríkjunum sem veitt er í grunn- og klínískar rannsóknir sé einu penníi veitt í rannsóknir á gæðum heilbrigðisþjónustu. „Ég held því miður að við náum ekki einu sinni þessu marki. Staðreyndin er að hin gríðarlega mikla þekking sem læknisfræðin býr yfir á eðli sjúkdóma og hvernig eigi að lækna þá, skilar sér því miður ekki alltaf alla leið í þjónustunni við sjúklingana. Þetta stafar ekki af slæmum ásetningi e ða vanrækslu. Þetta stafar af því að við leggjum ekki réttan skilning í hugtökin öryggi og gæði í heilbrigðisþjónustu. Við virðumst trúa því að öryggi og gæði séu sjálfkrafa fólgin í því að koma sjúklingum inn fyrir veggi stofnunarinnar. Þess vegna er umræðan um heilbrigðisþjónustu á landsbyggðinni á villigötum þegar öll áherslan er lögð á vegalengdir að sjúkrahúsi og að dvelja í sinni heimabyggð. Það sem við þurfum að beina athyglinni að eru verkferlar og vinnubrögð innan sjúkrahúsa og heilbrigðisstofnana og meta hvað er unnt að gera á hverjum stað í samræmi við nýjustu þekkingu. Í því eru öryggið og gæðin fólgin. Vinnubrögðin draga alltof oft dám af þekkingu sem er jafnvel orðin úrelt eða gamaldags. Það er innbyggð tregða og íhaldssemi í þjónustunni sem erfitt er að vinna bug á. Við hugsum eftir hefðbundnum brautum í stað þess að verklagið taki mið af nýjustu þekkingu og búnaði. Stundum er tregðan til að taka upp nýjungar skiljanleg en hún stafar of oft af því að fólk er ekki tilbúið til að tileinka sér ný vinnubrögð."

Breyttar kennsluaðferðir

Leifur segir að nú þegar niðurskurðarhnífurinn sé á lofti í heilbrigðiskerfinu sé sérstaklega mikilvægt að fylgjast vel með öryggi þjónustunnar. „Ég treysti mér ekki til að fullyrða hvort niðurskurðurinn hafi haft áhrif á öryggi þjónustunnar. Því er mikilvægt að fylgjast vel með."

Öryggi þjónustunnar felst einnig í því læknar séu þaulvanir að gera þær læknisaðgerðir sem þörf er á. „Það er alveg ljóst að við verðum að taka upp nýjar og breyttar kennslu- og þjálfunaraðferðir til að læknar okkar haldi þjálfun sinni við margar sjaldgæfar og sérhæfðari aðgerðir. Skurðhermar eru klárlega kennslutæki sem okkur vantar í dag ef við ætlum að geta veitt góða og örugga þjónustu."

Leifur segir að ekki hafi fyrr verið fjallað um efnið gæði og öryggi heilbrigðisþjónustu á Læknadögum. „Við þurfum að skoða þetta og fara ofan í saumana á verkferlunum og ræða þetta opinskátt. Við þurfum að þora að viðurkenna að við vitum ekki alla skapaða hluti og geta þá vísað á aðra sem vita betur. Þá þurfum að við ræða opinskátt og af hreinskilni þegar eitthvað fer úrskeiðis og læra af því, fremur en að vilja aldrei viðurkenna neitt og vera hafin yfir gagnrýni. Ótal rannsóknir staðfesta að í 80-90% tilfella nægir sjúklingnum að heyra lækninn biðjast afsökunar ef óhapp hefur átt sér stað. Ég held þó að þetta sé að breytast og með því mun margt lagast. Þekking og reynsla eru til staðar en við verðum að geta viðurkennt að okkur verði stundum á mistök og líta á þau sem tækifæri til að gera betur."

Hávar Sigurjónsson

Náttúruhamfarir, ekki samdráttur

um lífeyrissjóðsmál



Gunnar Baldvinsson
hjá Almenna lífeyrissjóðnum
gunnar. baldvinsson@almenni.is

Ég fékk lækni í heimsókn til mín í byrjun desember sem sagði mér að hann teldi að orðspor lífeyrissjóðsins meðal lækna hefði laskast í efnahagshruninu. Ég ákvað því að skrifa grein í *Læknablaðið* og benda á nokkrar staðreyndir um lífeyrissjóðinn.

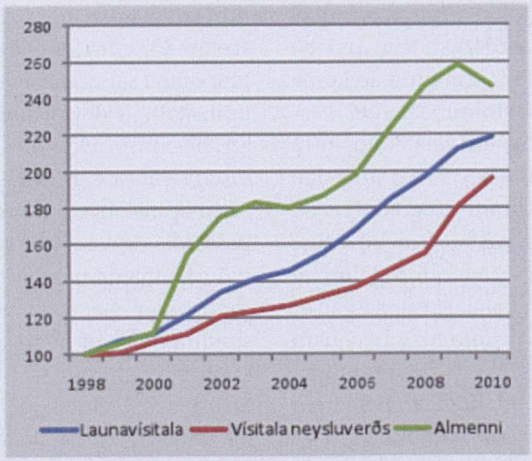
Þegar heilt fjármálakerfi hrynur og nær öll fyrirtæki, sveitarfélög og margir einstaklingar lenda í skuldavanda á sama tíma, verða efnahagslegar afleiðingar miklar. Margir tala um kreppu eða samdrátt en ef til vill væri nær að líkja slíku við náttúruhamfarir.

Lífeyrissjóðir landsins hafa orðið fyrir búsifjum þar sem flestir útgefendur skráðra verðbréfa á liðnum árum eiga í greiðsluerfiðleikum eða eru gjaldþrota. Þessir eignaflokkar vógu samtals um 29% af eignum lífeyrissjóðanna fyrir hrun (26% af eignum Almenna lífeyrissjóðsins). Lífeyrissjóðir hefðu aldrei getað fjárfest eingöngu í ríkisskuldabréfum vegna þess að framboð þeirra var takmarkað og mun minna en eignir lífeyrissjóðanna.

Þegar áföll dynja yfir er eðlilegt að menn leiti skýringa og að sjóðfélagar séu óánægðir. Enginn deilir um að í aðdraganda hrunsins voru gerð mistök en ég get fullyrt að stjórn og starfsmenn Almenna lífeyrissjóðsins hafa alltaf fylgt fjárfestingastefnu og tekið ákvarðanir með hagsmuni sjóðfélaga í huga. Það að auki eru bæði stjórnarmenn og starfsmenn sjóðfélagar.

Brugðist við vandanum

Eftir efnahagshrunið eru flestir lífeyrissjóðir í þeirri stöðu að skuldbindingar eru meiri en eignir. Sjóðirnir hafa nokkurt svigrúm til að dreifa áfallinu, annars vegar með því að afskrifa eignir á lengri tíma og/eða með því að taka tillit til framtíðariðgjalda þegar skuldbindingar eru reiknaðar.



Frá árinu 1998 hafa lífeyrisréttindi sjóðfélaga hækkað um 147% og meira en launavísitala og vísitala neysluverðs.

Almenni lífeyrissjóðurinn hefur valið að afskrifa eignir hraðar en flestir aðrir lífeyrissjóðir og sömuleiðis að aðlaga réttindi tiltölulega hratt að eignum. Þetta er meðal annars gert til að tryggja að greiðandi sjóðfélagar fái sanngjörn réttindi fyrir ný iðgjöld en annars er hætta á að réttindin verði skert síðar vegna fortíðarvanda.

Sjóðurinn hefur einnig breytt fjárfestingastefnu sinni, aukið vægi innlendra og erlendra ríkisskuldabréfa og lækkað hámarksvægi á einstaka útgefendur. Fyrir sjóðfélaga í séreignarsjóði hefur sjóðurinn fjölgað ávöxtunarleiðum og býður nú til viðbótar við blönduð verðbréfasöfn ávöxtunarleiðir sem fjárfesta eingöngu í innlánum og ríkisskuldabréfum.

Rétt er að benda á að það er ekki sanngjarnt að bera saman ávöxtun lífeyrissjóða yfir langt tímabil og hins vegar þeirra sem bjóða ávöxtun á grundvelli eignasafna sem orðið hafa til eftir hrun. Við hrunið féllu 50% af skráðum verðbréfum á Íslandi sem veldur því að samanburður fyrir og eftir hrun er erfiður og í raun ómarktækur. Eðlilegra er að bera saman sambærilegar ávöxtunarleiðir á sama tímabili.

Gleymum ekki því sem vel hefur tekist

Þrátt fyrir lækkun lífeyrisréttinda á síðustu tveimur árum hafa lífeyrisréttindi sjóðfélaga í Almenna lífeyrissjóðnum og forverum hans hækkað verulega umfram verðlag á síðustu árum. Lífeyrisréttindi sjóðfélaga í Almenna lífeyrissjóðnum hækkuðu um 147% að meðaltali á tímabilinu 1998-2010. Réttindi lækna hækkuðu á tímabilinu um 135%, minna en meðaltalið af því að réttindi lækna eru dýrari en annarra, vegna ævilangs makalífeyris. Á sama tíma hækkaði launavísitala um 119% og vísitala neysluverðs um 96%.

Lækkun eigna og lífeyrisréttinda síðustu tvö ár eru sár reynsla sem enginn vill ganga í gegnum aftur. Hún bitnar verst á þeim sem eru byrjaðir að fá lífeyrisgreiðslur eða ganga á inneign sína í séreignarsjóði. Stjórn og starfsfólk Almenna lífeyrissjóðsins eru staðráðin í að gera allt til að læra af reynslu síðustu ára og draga úr sveiflum vegna efnahagsáfalla. Með því móti getum við viðhaldið góðri sögu frá 1998 sem má ekki gleymast þrátt fyrir að á móti blási í bili.

Stöndum saman

Eftir að efnahagshrunið skall á hafa störf stjórnar og starfsmanna snúist um að verja lífeyrissjóðinn. Við höfum þurft að vera vakandi og verja eignir með öllum tiltækum ráðum, verjast stjórnvöldum sem eru meðvituð um eignir og ráðstöfunarfé lífeyrissjóðanna og verjast samkeppnisaðilum sem vilja nýta ástandið. Ég bið sjóðfélaga um að standa með okkur.

Ég býð læknum sem vilja upplýsingar eða ræða málin að hafa samband. Ég vil líka skora á þá og aðra sjóðfélaga að nota sjóðinn áfram fyrir séreignarsparnaðinn sinn en það hjálpar okkur að ná markmiðum um lágmarkskostnað. Við bjóðum fjölbreyttar ávöxtunarleiðir, lágan kostnað og góða ávöxtun.

Heilbrigðisstofnun Suðausturlands

Yfirlæknir

Laus er til umsóknar staða yfirlæknis við Heilbrigðisstofnun Suðausturlands Hornafirði, um er að ræða 100% starf. Æskilegt er að umsækjendur hafi viðurkenningu sem sérfræðingar í heimilislækningum. Laun eru samkvæmt gildandi kjarasamningi Læknafélags Íslands og fjármálaráðherra f.h. ríkissjóðs. Starfssvæði heilbrigðisstofnunarinnar er Sveitarfélagið Hornafjörður og eru íbúar um 2200.

Hornafjörður er blómstrandi samfélag í ríki Vatnajökuls. Auk stórkostlegrar náttúru og útsýnis sem á sér vart hliðstæðu er á Hornafirði að finna fjölbreytta þjónustu og afþreyingu, svo sem framhaldsskóli, tónlistarskóli, sundlaug, söfn, sýningar, golfvöllur og margt fleira. Á Hornafirði eru starfandi fjölmörg félagasamtök og ætti engum að leiðast það fjölskrúðuga mannlíf sem þar þrífst.

Umsóknum skal skila á viðeigandi eyðublöðum sem fást á skrifstofu landlæknis til Guðrúnar Júlíu Jónsdóttur, framkvæmdastjóra, Víkurbraut 31, 780 Hornafjörður sími 470 8600/866 3051, gjj@hssa.is eða Hjalta Þórs Vignissonar, bæjarstjóra, Hafnarbraut 27, 780 Hornafjörður sími: 470 8000, hjaltivi@hornafjordur.is, sem gefa jafnframt nánari upplýsingar um starfið.

Staðan er laus frá 1. apríl eða eftir samkomulagi, umsóknarfrestur er til 1. mars 2011.

HORNAFJÖRÐUR

Heilbrigðisstofnun Suðurlands

Sérnámsstaða í heimilislækningum laus til umsóknar

Heilbrigðisstofnun Suðurlands

Við Heilbrigðisstofnun Suðurlands er nú laus til umsóknar ein staða sérnámslæknis í heimilislækningum við heilsugæsluna á Selfossi. Umsóknarfrestur er til 4. mars 2011 og er reiknað með að námsstaðan sé til þriggja ára.

Aðalstarfsstöð verður heilsugæslan á Selfossi og verður námið byggt á marklýsingu fyrir sérnám í heimilislækningum en einnig er gert er ráð fyrir samstarfi við kennslustjóra sérnáms í heimilislækningum varðandi fræðilegt nám sem fer fram í reglulegu hópstarfi í Reykjavík. Til greina kemur að taka hluta af náminu erlendis í samráði við kennslustjóra.

Staða læknis í Rangárþingi

Við Heilbrigðisstofnunina er einnig auglýst laus til umsóknar staða læknis í Rangárþingi til að sinna almennum lækningum og heimilislækningum. Í Rangárþingi búa um 3500 íbúar og er staðan ein af 3,5 stöðugildum lækna þar.

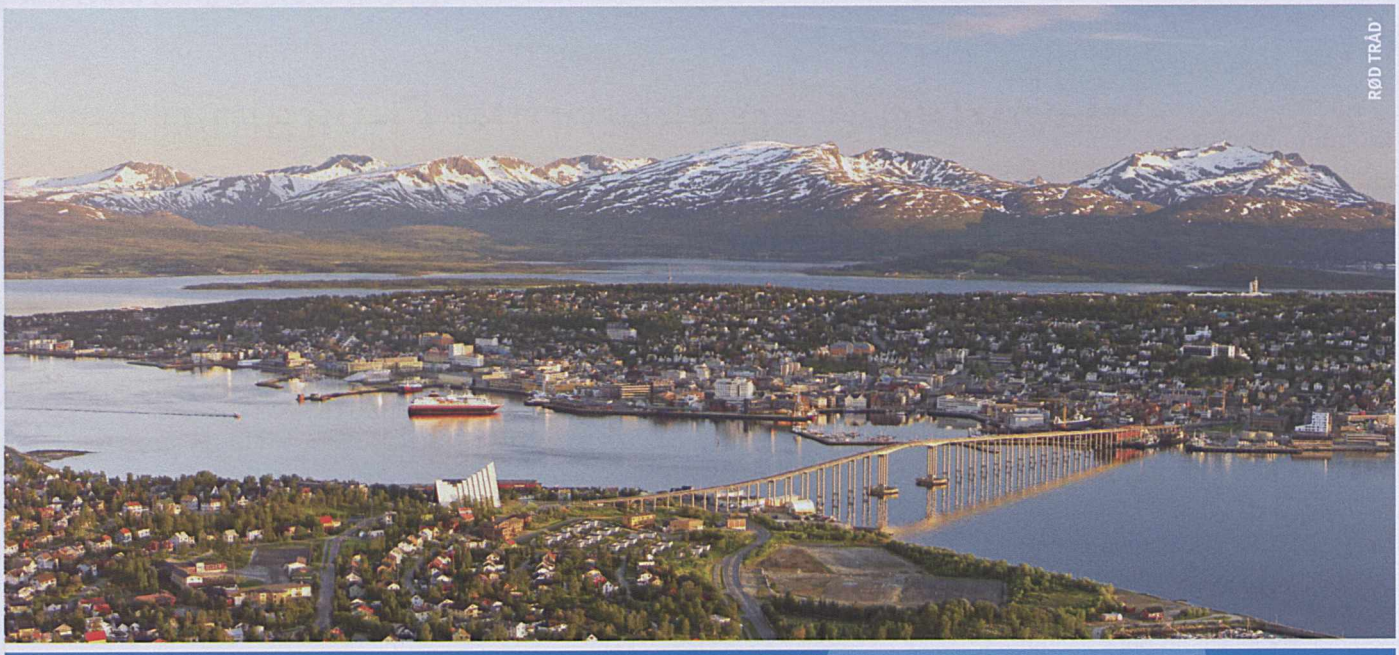
Við mat á umsóknum verður mikið lagt upp úr eiginleikum sem lúta að samstarfi og sveigjanleika, skipulögðum og sjálfstæðum vinnubrögðum og hæfni í samskiptum.

Laun eru samkvæmt kjarasamningi Læknafélags Íslands og fjármálaráðherra.

Upplýsingar um stöðuna veita Arnar Þór Guðmundsson yfirlæknir og kennslustjóri heilsugæslunni Selfossi í síma 4805100 eða á netfangi arnar@hsu.is og Óskar Reykdalsson, framkvæmdastjóri lækninga í síma 868-1488 eða á netfangi: oskar@hsu.is

Umsóknum ásamt staðfestum upplýsingum um læknismenntun og læknisstörf sendist á viðeigandi eyðublöðum sem fást á skrifstofu landlæknis til Arnars Þórs Guðmundssonar eða Óskars Reykdalssonar fyrir 10. febrúar 2011.

Heilbrigðisstofnun Suðurlands var stofnuð 1. september 2004 við sameiningu heilsugæslustöðva á Suðurlandi og Heilbrigðisstofnunarinnar á Selfossi. Þjónustusvæði stofnunarinnar nær til um 20.000 íbúa á Suðurlandsundirlendinu og þar eru átta heilsugæslustöðvar og eitt sjúkrahús á Selfossi með 55 sjúkrarúmum.
Stofnunin sinnir ennfremur heilbrigðisþjónustu á Litla Hrauni.
Alls eru um 220 stöðugildi við Heilbrigðisstofnun Suðurlands.



17th Nordic Congress of General Practice

Tromsø – Norway, 14 -17 June 2011

17. Nordiske Kongress i Allmennmedisin * 17. davviriikalas dábálas-medisiinna konferánsa





Caring for people where they are

Our vision for the congress in Tromsø 2011 is inspired by life and nature in northern and rural areas. It raises a double challenge for all doctors in general practice: to care for people where they are living, and where they are in their lives. The congress programme will address this from scientific, theoretic, educational and clinical practice perspectives.

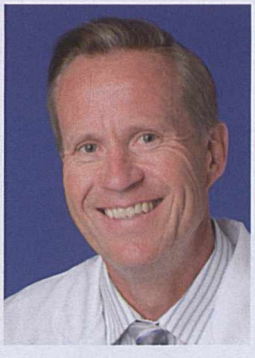
17th
Nordic Congress
of General Practice
Tromsø, Norway

More info on www.gp2011tos.com * You're welcome!

Hvernig á að skammta D-vítamín við skorti hjá fullorðnum?



Elín I. Jacobsen
lyfjafræðingur, verkefnastjóri Miðstöðvar lyfjaupplýsinga Landspítala
elinjac@landspitali.is



Einar S. Björnsson
meltingarlæknir og formaður lyfjanefndar Landspítala
einarsb@landspitali.is

Höfundarnir svara spurningum lesenda um lyfjamál og birta áhugaverð tilfelli.

Nítján ára kona var með langvinna briskirtilsbólgu af óljósum toga sem olli miklum verkjum og vandamálum við fæðuinntöku. Hún reyndist vera með D-vítamínskort og 25-hýdroxýkólekalsíferól (25-OHD) er 14,9 nmól/líter (normal gildi >25 nmól/líter).

Miðstöð lyfjaupplýsinga á Landspítala barst eftirfarandi spurning: Hvernig er best að meðhöndla þennan sjúkling með D-vítamíni?

Greinarmunur er gerður á D-vítamínvöntun (insufficiency), sem lýsir sér í lágu gildi á 25-OHD, 25-50 nmól/líter, og D-vítamínskorti (deficiency), 25-OHD <25 nmól/líter.

D-vítamínskortur er algengur víða á norðurhveli jarðar. Framleiðsla D-vítamíns í líkamanum verður fyrst og fremst af völdum sólarljóss og aðeins lítill hluti kemur úr fæðu, aðallega þó úr feitum fiski og lýsi. Niðurstöður úr nýlegri breskri rannsókn benda til að meira en helmingur fullorðinna sé með of lágt D-vítamín og að 16% hafi alvarlegan skort á vetrar- og vormánuðum.[1] Faraldsfræðileg gögn sýna háa tíðni D-vítamínskorts hjá öldruðum og sérstaklega hjá öldruðum með beinþynningu.[2] Aðrir sem eru í áhættuhópi eru offeitir og sjúklingar með nýrna- eða lifrarsjúkdóm, sjúklingar á flogaveikilyfjum, rífampisíni, sykursterum, kólestýramíni eða andretróveirulyfjum og sjúklingar með stutta görn (*short bowel syndrome*).[1] Lyfin geta dregið úr aðgengi D-vítamíns[2].

Helstu einkenni D-vítamínskorts eru beinkröm hjá börnum og vöðvaslappleiki (*proximal muscle weakness*), beinþynning (*osteoporosis*) og beinmeyra (*osteomalacia*) hjá fullorðnum.[2] Leiddar hafa verið líkur að því að lágt D-vítamín tengist jafnvel fleiri sjúkdómum, svo sem krabbameini, smitsjúkdómum og sjálfsofnæmissjúkdómum[1,2] og hafa D-vítamínviðtakar fundist í mörgum vefjum.[2] D-vítamínviðtakar eru meðal annars staðsettir í vöðvum og áhugavert er að sjúklingar með lágt D-vítamín og óskilgreindan vöðvaslappleika, vöðvaverki og beinverki eru stundum sjúkdómsgreindir með fjölvefjagigt (*fibromyalgia*) og síþreytu (*chronic fatigue syndrome*).[2]

D_3-vítamín (kólekalsíferól) úr sólarljósi og fæðu hýdroxýlerast fyrst í lifur í 25-hýdroxýkólekalsíferól (25-OHD, calcidiol) og síðan í nýrum í 1,25-díhýdroxýkólekalsíferól (1,25-OHD, calcitriol) sem er hið virka form vítamínsins. 1,25-OHD eykur frásog bæði kalks og fosfórs í meltingarvegi og lækkar kalkkirtlahormón (*parathyroid hormone*, PTH) í sermi, bæði með því að draga úr virkni kalkkirtilsins og með því að auka magn kalsíums í sermi. Lækki D-vítamín í sermi raskast jafnvægi kalsíums og fosfórs. Verulega dregur úr frásogi kalsíums úr meltingarvegi og við það eykst framleiðsla á kalkkirtlahormóni (PTH) sem aftur leiðir til aukinnar endurupptöku kalsíums í nýrum og úrkölkunar beina.[2]

Við mat á D-vítamíni hjá sjúklingum er mælt 25-OHD en 1,25-OHD gefur ekki rétta mynd og eru gildi oft eðlileg eða hækkuð í D-vítamínskorti. Eðlileg mörk 25-OHD í blóði eru talin vera þau gildi sem gefa sem lægst PTH-gildi en rannsóknir hafa sýnt að lægsta gildi PTH næst þegar 25-OHD í sermi nær 75 nmól/líter (30 míkrógrömm/líter).[2]

Svar:

Við D-vítamínskorti (deficiency) er ráðlagt að gefa Dekristol® (kólekalsíferól) hylki 40.000-60.000 einingar sem hleðsluskammt einu sinni í viku í 8-12 vikur og mæla síðan 25-OHD. Sjúklingar sem hafa sérstaka tilhneigingu til D-vítamínskorts gætu þurft að endurtaka þennan hleðsluskammt hálfsmánaðarlega til að viðhalda eðlilegu 25-OHD-gildi.[2,3] Oftast dugar þó að gefa 1000 einingar af D_3 vítamín töflum daglega sem viðhaldsskammt.[3]

Meðferðarheldni langtímameðferðar er oft ábótavant. Þá er möguleiki að gefa 300.000 einingar af Dekristol í einum skammti einu sinni. Annar möguleiki er að gefa 300.000-600.000 einingar af 25-OHD í einum skammti í vöðva sem hleðsluskammt. Viðhaldsskammtur er 1000 eininga töflur einu sinni á dag.[3]

Sjúklingar með D-vítamínvöntun (insufficiency) ættu að taka Dekristol® hylki 20.000 einingar hálfsmánaðarlega eða D_3-vítamín töflur 1000-2500 einingar daglega til að viðhalda eðlilegu D-vítamíni.[3]

Hér á landi fást D_3-vítamín 1000 eininga töflur án lyfseðils í apótekum en jafnframt fæst hér á landi undanþágulyfið Dekristol® sem inniheldur 20.000 einingar kólekalsíferól í hverri töflu. Þá er 25-OHD til í stungulyfjaformi en það er ekki á markaði hér á landi.

Heimildir

1. Pearce S, Cheetham T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010; 340: 142-7.
2. Holick M. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73
3. Smith K. What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency?.www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q--A/What-dose-of-vitamin-D-should-be-prescribed-for-the-treatment-of-vitamin-D-deficiency/?query=treatment+of+vitamin+D&rank=100 20. janúar 2011

Oft er gott það er gamlir kveða



Jón Hilmar Alfreðsson

Svo segir í Hávamálum og eflaust er það rétt, að okkur yngri mönnunum (sic!) getur verið það til upplýsingar, sem hinir eldri hafa sagt og skrifað.

Orðtakið kemur mér í hug sem ég fletti fyrstu eintökunum af *Læknablaðinu* frá árunum 1915 og 1916. Að vísu höfðu læknar norðan og austanlands með sér félag og gáfu út fjölritað blað sem nefnt var *Læknablaðið*, en frá árinu 1915 hefur blaðið komið út óslitið og ávallt verið vettvangur bæði fræða og félagsmála.

Það sem vekur athygli mína er að þegar í þessum fyrstu tölublöðum er talsvert fjallað um fæðingafræði og það sem síðar var skilgreint sem kvenlækningar, *graviditas extrauterina, mola hydatidosa, hyperemesis gravidarum, ecclampsia gravidarum, graviditas prolongata* og sagt er frá fæðingu sem eigi varð lokið nema borað yrði gat á höfuð barnsins. Þessi umfjöllun þykir mér sýna hve þessi oft bráðhættulegu tilfelli hjá annars hraustum konum brunnu á læknum úti í héraði. Hins vegar leiddu menn alveg hjá sér óþarfa eins og ófrjósemi og liðu bæði ár og dagur uns til þess kæmi að það yrði rætt.

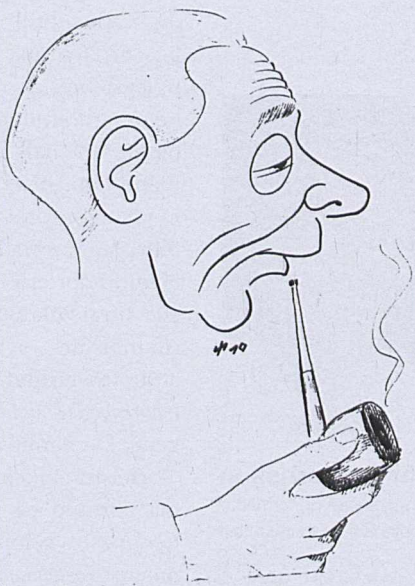
Form umfjöllunar var gjarnan „casuistik" eða samantekt nokkurra tilfella sömu gerðar, en það var ekki orðin tíska á þessum árum að fara með staðtölur, varla hundraðshluta. Stundum er rætt um orsakir, til dæmis *hyperemesis* og *ecclampsia* og vandséð er að menn séu enn í dag miklu nær í þeim efnum. Varðandi meðferð vitnar Matthías Einarsson í þýskan höfund sem segir svo: „Von Stroganoff ist in der neueren Zeit die Morphium Behandlung mit Chloral sehr empfohlen worden." Skyldi magnesíumsúlfat sem er inni í dag vera virkara?

Í félagsmálum ber nokkuð á umræðu um þörf á „íslensku læknafélagi" sem næði til allra lækna landsins. LR var stofnað 1909 og gaf út *Læknablaðið* frá upphafi. Landsfélag hafði verið reynt að stofna um aldamótin 1900, en sú tilraun mistókst, einkum vegna þess að ókleift reyndist að ná mönnum saman á fund, jafnvel ekki annað hvert ár.

Þeir sem árið 1915 hvetja til stofnunar landsfélags benda á að tímar séu breyttir, ekki sé lengur tilfinnanlegur læknaskortur, heldur séu læknar nú fleiri en embættin og eftir fáein ár verði sennilega embættislausir læknar víðsvegar um land. „Vér rekum oss þá á samkeppni, kosti hennar og lesti," segir Guðmundur Hannesson.

Árið 1915 varð allsérstæð uppákoma í tveimur læknishéruðum, Eskifirði og Eyrarbakka. Nýskipaðir læknar voru ofsóttir með býsna grófum hætti. Þá söknuðu menn heildarsamtaka að taka á málum. Um þetta segir Gunnlaugur Claessen í *Læknablaðinu* 1916: „Því miður eru þess fleiri dæmi en eitt, að læknar hér á landi eru lagðir í einelti af héraðsbúum, atvinnu þeirra spillt og mannorð þeirra svívirt, án þess að þeir virðist að nokkru leyti hafa til saka unnið."

Fram kemur að á þessum árum fá læknar námsstyrki til utanferða, þó líklega eingöngu embættislæknar. Ljóst er hve mikil fagleg upplyfting þetta hefur verið, eins og glöggt kemur fram hjá Ingólfi Gíslasyni á Vopnafirði í lokaorðum greinargerðar hans um utanferð árið 1915: „Mjög finnst mér nauðsynlegt fyrir okkur, sem eru svona einangraðir og afskekktir að ferðast til útlanda við og við til þess að fræðast um sitt af hverju viðvíkjandi okkar fræðum og hressast eftir stritið og ófrelsið, sem við eigum við að búa."



Prófessor Snorri Hallgrímsson 1912-1973

Skopmyndin

Sigurður Sigurjónsson læknir er frábær teiknari. Margrir muna bókina *Flora medicorum et chirurgorum* sem kom út sem fylgirit *Læknanemans* 1971. Hún innihélt skemmtilegar skopmyndir af starfsfélögum og lærifeðrum.

Sigurður hefur góðfúslega gefið öldungadeildinni leyfi til að birta myndir úr bókinni. Reynt verður að birta mynd þegar rými leyfir. Hafa skal í huga að myndirnar eru um það bil 40 ára gamlar. Margir þeirra sem myndirnar sýna eru þegar horfnir af sviðinu en aðrir komnir til ára sinna. Riðið er á vaðið með ástsælum prófessor í skurðlækningum.

Öldungadeild
Læknafélags Íslands

Umsjón síðu
Páll Ásmundsson

Stjórn Öldungadeildar
Sigurður E. Þorvaldsson formaður
Jón Hilmar Alfreðsson ritari
Tryggvi Ásmundsson gjaldkeri
Guðmundur Oddsson
Óli Björn Hannesson

Öldungaráð
Hörður Þorleifsson
Höskuldur Baldursson
Kristín Guttormsson
Leifur Jónsson
Páll Ásmundsson
Vigfús Magnússon

Vefsíða Öldungadeildar
finnst meðal annarra vefsíðna sérfélaga á síðu LÍ.

Mirena®
levonorgestrel 20 µg/24 timer

Mirena G 02 B A 0 3 (stytt samantekt á eiginleikum lyfs)
Virk innihaldsefni og styrkleikar: Heildarmagn levónorgestrel er 52 mg, en í upphafi losna u.þ.b 20 míkróg/24 klst. **Lyfjaform:** Leginnlegg. **Ábendingar:** Getnaðarvörn. Miklar, sjálfvaktar legblæðingar. Vörn gegn ofvexti legslímu við samhliða estrógen uppbótarmeðferð. **Skammtar og lyfjagjöf:** Mirena er sett í legholið og verkar í 5 ár. Losunarhraði *in vivo* er í upphafi um 20 míkróg/24 klst. og minnkar eftir 5 ár í u.þ.b. 10 míkróg/24 klst. Losunarhraði levónorgestrels á 5 ára tímabili er um 14 míkróg/24 klst. að meðaltali. Við hormónauppbótarmeðferð er hægt að nota innleggið ásamt estrógenlyfjum til notkunar um húð eða til inntöku án gestagena. Þegar Mirena er sett upp samkvæmt leiðbeiningum er tíðni þess að getnaðarvörnin bregðist (Pearl index) u.þ.b. 0,2% eftir fyrsta árið og tíðnin fer smávaxandi og er um það bil 0,7% eftir 5 ár. Innlegg sett upp og fjarlægt/nýtt sett upp: Hjá konum á barneignaraldri á að setja Mirena upp í legholið innan 7 daga frá því að tíðablæðingar hefjast. Setja má nýtt innlegg í stað Mirena hvenær sem er á tíðahring. Einnig má setja innleggið upp strax eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Uppsetningum eftir fæðingu á að fresta þar til legið er að fullu hjaðnað, en þó ekki fyrr en sex vikum eftir fæðingu. Ef leghjóðnun seinkar verulega, skal íhuga að bíða þar til 12 vikur eru frá fæðingu. Ef uppsetning er erfið og/eða óvenju mikill verkur eða blæðing eru til staðar við uppsetningu eða eftir hana, á strax að gera læknisfræðilega skoðun og ómskoðun til að útiloka rof (perforation). Þegar Mirena er notað í tengslum við uppbótarmeðferð með estrógeni til að verja legslímuna má setja það upp hvenær sem er hjá konum með tíðateppu eða á síðustu dögum tíðablæðinga eða blæðingum sem líkjast tíðablæðingum. Mælt er með að aðeins læknar með reynslu og/eða nægilega þjálfun í Mirena uppsetningum setji Mirena upp. Mirena er fjarlægt með því að toga varlega í þræðina með töng. Ef þræðirnir sjást ekki og innleggið er í legholi, má fjarlægja það með því að nota mjóan haka. Þá getur þurft að víkka leghálsinn. Fjarlægja á innleggið eftir 5 ár. Óski konan eftir að halda áfram að nota sömu aðferð, má setja upp nýtt innlegg um leið og það gamla er fjarlægt. Sé þungunar ekki óskað, á að fjarlægja innleggið meðan á tíðablæðingum stendur hjá konum á barneignaaldri ef um tíðahring virðist vera að ræða. Sé innleggið fjarlægt á miðjum tíðahring og konan hefur haft kynmök þá vikuna, á hún á hættu að verða þunguð nema nýtt innlegg sé sett upp strax eftir að hitt hefur verið fjarlægt. Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun: Mirena kemur í sæfðum umbúðum sem ekki á að rjúfa fyrr en að uppsetningu kemur. Við meðhöndlun skal viðhafa smitgát. Hafi sæfðar umbúðir rofnað, á að fleygja búnaðinum með sjúkrahússorpi. Sérstakar notkunarleiðbeiningar eru í pakkanum. **Frábendingar:** Staðfest þungun eða grunur um þungun. Yfirstandandi eða endurteknar sýkingar í grindarholi. Sýking í leggöngum. Legslímubólga eftir barnsburð. Sýking eftir fósturlát á síðustu 3 mánuðum. Leghálsbólga. Afbrigðilegur vöxtur í leghálsi. Illkynja breytingar í legi eða leghálsi. Gestagenháð æxli. Ósjúkdómsgreindar og óeðlilegar legblæðingar. Meðfæddur eða áunninn afbrigðleiki í legi, þ.á m. góðkynja bandvefsæxli ef það hefur áhrif á legholið. Aðstæður sem leiða til aukinnar hættu á sýkingu. Bráðir lifrarsjúkdómar eða lifraræxli. Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Ef eitthvert eftirfarandi ástand er til staðar eða kemur fram í fyrsta skipti skal athuga hvort fjarlægja þurfi leginnleggið eða nota megi það með varúð í samráði við sérfræðing: Mígreni, staðbundið mígreni með ósamhverfum sjóntruflunum eða öðrum einkennum sem geta bent til tímabundinna blóðþurrðar í heila. Mjög alvarlegur höfuðverkur. Gula. Greinileg aukning í blóðþrýstingi. Alvarlegir slagæðasjúkdómar eins og heilablóðfall eða kransæðastífla. Hjá konum sem nota getnaðarvarnartöflur sem eingöngu innihalda gestagen (míni-pillur), hafa nýjar faraldsfræðilegar rannsóknir sýnt að það getur verið örlítið aukin hætta á bláæðasegareki en niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar. Við einkenni eða vísbendingar um segarek á undir eins að gera viðeigandi sjúkdómsgreiningu og mælingar. Einkenni um segamyndun í blá- eða slagæðum geta verið: Beinverkur í annarri hlið líkamans og/eða bólga, skyndilegur óflugur verkur fyrir brjósti sem getur dreifst út í vinstri handlegg, skyndleg andnauð, skyndileg hóstakóst, óvanalegur mikill langvarandi höfuðverkur, skyndilegur sjónmissir að hluta til eða alger; tvísýni, óskýrt tal eða málstol, sundl; lost með eða án staðfloga, slappleiki eða verulegt tilfinninganleysi sem hefur áhrif á aðra hliðina eða hluta líkamans, hreyfitruflanir, miklir magaverkir. Einkenni eða merki sem benda til blóðtappamyndunar í sjónhimnu eru: Óútskýrður sjónmissir að hluta til eða alger, úteygð eða tvísýni byrjar að koma fram, doppubjúgur eða æðaskemmd í sjónhimnu. Ekki er vitað hvort hugsanlegt samhengi er á milli bláæðasegareks og að fram komi æðahnútar og segabláæðabólga. Hjá konum sem hafa meðfædda hjartasjúkdóma eða hjartalokugalla með hættu á hjartaþelsbólgu skal nota Mirena með varúð. Gefa á þessum sjúklingum fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð við uppsetningu og þegar leginnleggið er fjarlægt. Lágskammta levónorgestrel getur haft áhrif á sykurþol, og hafa á eftirlit með blóðþéttni glúkósu hjá sykursjúkum sem nota Mirena. Almennt þarf þó ekki að breyta skömmtum hjá sykursjúkum sem nota Mirena. Óreglulegar blæðingar geta dulið ákveðin einkenni og merki um sepa í legslímu eða krabbameins. Í þeim tilvikum á að huga vel að sjúkdómsgreiningu áður en Mirena er sett upp. Mirena er ekki fyrsta val fyrir ungar konur sem ekki hafa átt barn, og ekki heldur hjá konum eftir tíðahvörf með verulega rýrnun á legi (uterine atrophy). Þar sem ekki er hægt að útiloka lífræðileg áhrif hormóna, ber að taka einstaklingsbundna ákvörðun með tilliti til ávinnings og áhættu, hjá konum sem greindar hafa verið með brjóstakrabbamein og konum sem greinast með brjóstakrabbamein meðan á Mirena meðferð stendur. Læknisskoðun/viðtal: Áður en leginnleggið er sett upp á að upplýsa sjúklinginn um verkun, áhættu og aukaverkanir Mirena. Framkvæma á almenna skoðun og kvenskoðun, þ.m.t. leghálsstrok og brjóstaskoðun. Útiloka á þungun og kynsjúkdóma og meðferð sýkinga í kynfærum á að vera lokið. Ákvarða skal stöðu legsins og stærð legholsins. Það er sérstaklega mikilvægt að Mirena sitji við botn legsins til þess að ná jafnri losun gestagensins í legslímu, koma í veg fyrir að það ýtist út og til að hámarka verkunina. Því skal fylgja leiðbeiningum um uppsetningu vandlega. Þar sem uppsetningartæknin er öðruvísi en fyrir önnur leginnlegg, þarf að leggja sérstaka áherslu á þjálfun á réttri uppsetningartækni. Uppsetning og brottnám geta valdið nokkrum verkjum og blæðingu. Ferlið getur kallað á æðavíkkunaraðsvif (vasovagal fainting) eða krampaköst hjá sjúklingum með flogaveiki. Skoða á konuna 4-12 vikum eftir uppsetningu og einu sinni á ári eftir það, eða oftar ef klínísk þörf er á. Mirena hentar ekki sem getnaðarvörn eftir óvarðar samfarir. Þar sem óreglulegar blæðingar/blettablæðingar verða yfirleitt á fyrstu mánuðum meðferðar, er mælt með útilokun á sjúkdómum í legslímu áður en leginnleggið er sett upp. Sjúkdóma í legslímu verður að útiloka hjá konum sem fá blæðingartruflanir eftir að estrógen uppbótarmeðferð hefur verið hafin. Verði óreglulegar blæðingar við langtímameðferð, skal einnig gera viðeigandi sjúkdómsgreiningu. Fátíðir (oligomenorrhea)/tíðateppa: Fátíðir og/eða tíðateppa koma smám saman fram hjá um 20% kvenna á barneignaraldri sem nota Mirena. Líði meira en 6 vikur frá því að síðustu blæðingar hófust þarf að athuga hvort þungun hafi átt sér stað. Ekki þarf að endurtaka þungunarpróf hjá konum sem ekki hafa blæðingar, nema einnig séu önnur einkenni sem bendi til þungunar. Þegar Mirena er notað samhliða estrógenuppbótarmeðferð, stöðvast blæðingar smám saman hjá flestum konum á fyrsta ári meðferðarinnar. Grindarholssýking: Hlífðarrör ver Mirena gegn örverumengun á meðan hún er sett upp og er hönnuð þannig að sýkingarhættа sé sem minnst. Hjá notendum koparlykkju er sýkingarhætta í grindarholi mest fyrsta mánuðinn eftir að hún er sett upp en minnkar síðar. Nokkrar rannsóknir benda til að tíðni grindarholssýkinga sé lægri hjá þeim sem nota Mirena en þeim sem nota koparlykkju. Þekktur áhættuþáttur fyrir grindarholssýkingar eru margir rekkjunautar. Grindarholssýking getur haft alvarlegar afleiðingar og getur skert frjósemi og aukið hættu á utanlegsfóstri. Ef kona fær endurteknar legslímubólgur eða grindarholssýkingar, eða ef bráð sýking er alvarleg eða svarar ekki meðferð innan nokkurra daga, verður að fjarlægja innleggið. Mælt er með bakteríurannsókn og reglulegu eftirliti, jafnvel við væg einkenni um sýkingu. Leginnleggið ýtist út: Einkenni ef leginnlegg ýtist að hluta til eða algerlega úr leginu geta verið blæðingar eða verkir. Leginnleggið getur ýst úr legholinu án þess að konan taki eftir því. Það leiðir til þess að getnaðarvörnin bregst. Ef leginnleggið ýtist að hluta til út geta áhrif þess minnkað. Þar sem Mirena dregur úr tíðablæðingum geta auknar tíðablæðingar bent til að það hafi ýst úr leginu. Auknir erfiðleikar tengdir blæðingum geta einnig verið merki um að leginnleggið hafi ýst úr leginu hjá konum sem nota Mirena ásamt estrógenum. Ef leginnlegg hefur hreyfst úr stað þarf að fjarlægja það og setja má upp nýtt leginnlegg á sama tíma. Upplýsa skal konuna um hvernig hún athugar að þræðirnir sitji rétt. Rof: Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur innleggið gert rauf eða gat á legbol eða leghals, oftast við uppsetningu. Ef það gerist á að fjarlægja leginnleggið. Hætta á rofi er meiri við uppsetningu eftir fæðingu, hjá konum með barn á brjósti og hjá konum með afturbeygt leg (retroverted uterus). Utanlegsþykkt: Meiri hætta er á utanlegsþykkt hjá konum með fyrri sögu um utanlegsþykkt, sem hafa farið í aðgerð á eggjastokkum eða fengið grindarholssýkingar. Kviðverkir í neðri hluta kviðarhols, með eða án samtímis blæðingartruflunum geta verið vísbending um utanlegsþykkt. Tíðni utanlegsþykktar hjá þeim sem nota Mirena er 0,06 fyrir hver 100 kvenár, sem er töluvert lægri en 0,3-0,5 fyrir hver 100 kvenár sem áætlað er hjá konum sem nota engar getnaðarvarnir. Raunveruleg hætta á utanlegsþykkt hjá notendum Mirena er lág. Þegar kona með Mirena verður þunguð eru hlutfallslegar líkur á utanlegsþykkt þó auknar. Týndir þræðir: Ef þræðirnir á innlegginu sjást ekki við leghálsinn við eftirfylgniskoðun þarf að útiloka þungun. Þræðirnir gætu hafa dregist upp í legholið eða leghálsinn og geta þá sést aftur við næstu tíðir. Ef þungun hefur verið útilokuð, er yfirleitt hægt að finna þræðina með varfærnislegri könnun með viðeigandi tæki. Ef þeir finnast ekki gæti leginnleggið hafa ýst út. Hægt er að staðsetja leginnleggið með ómskoðun. Ef ekki er hægt að nota ómskoðun eða hún ber ekki árangur, má nota röntgenmyndatöku til þess að staðsetja leginnleggið. Seinkun á eggbúslokun: Þar sem getnaðarvarnarárhrif Mirena eru aðallega vegna staðbundinna verkunar verður yfirleitt egglos með eggbússundrun hjá konum á barneignaraldri. Stundum seinkar lokun eggbúsins og vöxtur eggbúsins heldur áfram. Ekki er hægt að greina þessi stækkuðu eggbú klínískt frá blöðrum í eggjastokkum. Stór eggbú hafa greinst hjá um 12% þeirra sem nota Mirena. Flest þessara eggbúa eru einkennalaus, þó geta komið fram verkir í grindarholi eða sársauki við samfarir. Í flestum tilvikum hverfa þessi stærri eggbú sjálfkrafa eftir 2-3 mánuði. Ef það gerist ekki, er mælt með áframhaldandi eftirliti með ómskoðun og öðrum greiningar-/lækningalegum aðgerðum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur verið þörf á skurðaðgerð. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Umbrot gestagena getur aukist við samhliða notkun lyfja sem örva ensím sem umbrjóta lyf, einkum cýtókróm P450 ensím, á borð við krampastillandi lyf (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og lyf gegn sýkingum (t.d. rífampicín, rífabútín, nevírapín, efavírenz). Áhrif þessara lyfja á getnaðarvarnandi áhrif Mirena eru ekki þekkt en þau eru ekki talin mikilvæg þar sem verkun Mirena er aðallega staðbundin. **Meðganga og brjóstagjöf:** Ekki má nota leginnleggið ef um þungun er að ræða eða þegar grunur leikur á þungun. Ef þungun verður á meðan Mirena er notuð er mælt með að leginnleggið sé fjarlægt þar sem leginnleggið getur aukið hættu á fósturláti eða fæðingu fyrir tímann. Ef leginnleggið er fjarlægt eða legið skoðað getur það leitt til sjálfkrafa fósturláts. Ef ekki er hægt að fjarlægja leginnleggið varlega á að íhuga að binda enda á meðgönguna. Ef konan óskar eftir því að halda meðgöngunni áfram og ekki er hægt að fjarlægja innleggið á að upplýsa hana um áhættu og hugsanlegar afleiðingar fyrir barnið ef það fæðist of snemma. Fylgjast skal vel með slíkri meðgöngu. Útiloka skal utanlegsfóstur. Upplýsa á konuna um að hún eigi að tilkynna um öll einkenni, sem geta verið merki um vandkvæði á meðgöngu, t.d. kviðverki með krömpum og hita. Vegna legu sinnar í legi og staðbundinna upptöku hormónsins, er ekki alveg hægt að útiloka fósturskemmandi áhrif lyfsins (einkum aukin karlkynseinkenni fósturs). Klínísk reynsla af þungun þegar Mirena er til staðar er takmörkuð vegna öflugra getnaðarvarnaráhrifa. Þó skal upplýsa konuna um að hingað til hafi ekki fundist neinar sannanir fyrir fæðingargöllum þegar Mirena hefur verið til staðar alla meðgönguna. Um það bil 0,1% af levónorgestrel skammti berst með brjóstamjólk til brjóstmylkings. Ekki er líklegt að sá skammtur sem losnar frá Mirena, sem er í legholi, hafi í för með sér áhættu fyrir barnið. Þó skal forðast notkun fyrstu 6 vikur eftir fæðingu. Ekki virðast vera til staðar nein skaðleg áhrif á vöxt eða þroska ungbarnsins við notkun Mirena þegar sex vikur eru liðnar frá fæðingu. Lágskammta levónorgestról virðist ekki hafa áhrif á magn eða gæði brjóstamjólkur. Sjaldgæft er að blæðingar verði hjá konum með barn á brjósti, sem nota Mirena. **Aukaverkanir:** Aukaverkanir eru algengari fyrstu mánuðina eftir uppsetningu, en hjaðna við langtíma notkun. Algengustu aukaverkanirnar eru blæðingartruflanir og góðkynja blöðrur í eggjastokkum. Þetta kemur fyrir hjá yfir 10% notenda. Fjöldi blettablæðingadaga minnkar smám saman að meðaltali úr 9 dögum í 4 daga á fyrstu 6 mánuðunum hjá konum með miklar, sjálfvaktar blæðingar. Hlutfall kvenna með lengri blæðingar (fleiri en 8 daga) lækkar úr 20% í 3% á fyrstu 3 mánuðunum. Í klínískum rannsóknum fengu 17% kvenna tíðastopp í a.m.k. 3 mánuði á fyrsta ári meðferðar þegar Mirena var notuð. Þegar Mirena er notað í samsetningu með hormónauppbótarmeðferð með estrógenum, fengu konur sem komnar voru fram yfir tíðahvörf, blettablæðingar og óreglulegar blæðingar á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Blæðingarnar minnkuðu með tímanum og í lok fyrsta árs, voru blæðingarnar minnihátttar og 30%-60% af notendum voru lausir við blæðingar. Rannsóknarniðurstöður; *algengar:* Þyngdaraukning. Taugakerfi; *algengar:* Höfuðverkur. *Sjaldgæfar:* Mígreni. Meltingarfæri; *algengar:* Kviðverkir, ógleði. *Sjaldgæfar:* Þaninn kviður. Húð og undirhúð; *algengar:* Þrymlabólur. *Sjaldgæfar:* Hárlos, óeðlilegur hárvöxtur, kláði, exem. *Mjög sjaldgæfar:* Útbrot, ofsakláði. Stoðkerfi og stoðvefur; *algengar:* Bakverkir. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað; *sjaldgæfar:* Bjúgur. Æxlunarfæri og brjóst; *Mjög algengar:* Blæðingar frá legi/leggöngum, þ.m.t. blettablæðing, fátíðir, tíðateppa. Blöðrur á eggjastokkum, sem ganga til baka. *Algengar:* Verkur í grindarholi, tíðaþrautir, útferð frá leggöngum, skapa- og leggangaþroti, brjóstaspenna, brjóstverki, leginnleggið ýtist út. *Sjaldgæfar:* Grindarholssýking, legslímubólga, Leghálsbólga/Papanicolaou strok eðlilegt, II. Flokkur. *Mjög sjaldgæfar:* Legrof. Geðræn vandamál; *algengar:* Þunglyndi, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt. *Sjaldgæfar:* Skapbreytingar. Þegar kona með Mirena *in situ* verður þunguð er aukin hlutfallsleg hætta á utanlegsþykkt. Að auki hefur verið greint frá tilvikum um brjóstakrabbamein. **Pakkningar og hámarksverð (10. Febrúar 2010):** Mirena leginnlegg; 24.969 kr. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka:** R, 0. **Markaðsleyfishafi:** Bayer Schering Pharma OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finnland. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 15. júlí 2009. **Heimildir:** Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) febrúar 2010. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast hjá umboðsaðila á Íslandi, Icepharma hf. og á heimasíðu Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is.

Lopress Comp

Lopress Comp 50/12,5 mg og 100/25 mg filmuhúðaðar töflur. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af lósartankalíum og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lósartankalíum og 25 mg af hýdróklórtíazíði.
Ábendingar: Lopress Comp er ætlað til meðferðar á háþrýstingi hjá sjúklingum þegar hvorki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með lósartani eða hýdróklórtíazíði einu sér. Lopress Comp má gefa ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.
Lopress Comp töflum á að kyngja með glasi af vatni. Lopress Comp má gefa með eða án fæðu. Háþrýstingur: Lósartan og hýdróklórtíazíð er ekki ætlað til notkunar sem upphafsmeðferð, heldur hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með lósartankalíum eða hýdróklórtíazíði einu sér. Mælt er með að fundinn sé hæfilegur skammtur með hvoru efni fyrir sig (lósartani og hýdróklórtíazíði). Í þeim sjúkdómstilvikum þar sem það á við má íhuga bein skipti úr meðferð með einu lyfi yfir í fasta samsetningu hjá sjúklingum með blóðþrýsting sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á. Venjulegur viðhaldsskammtur af Lopress Comp er ein tafla af Lopress Comp 50 mg/12,5 mg (lósartan 50 mg/ hýdróklórtíazíð 12,5 mg) einu sinni á dag. Hjá sjúklingum sem svara ekki meðferð með Lopress Comp 50 mg/12,5 mg á fullnægjandi hátt má auka skammtinn í eina töflu af Lopress Comp 100 mg/25 mg (lósartan 100 mg/hýdróklórtíazíð 25 mg) einu sinni á dag. Hámarksskammtur er ein tafla af Lopress Comp 100 mg/25 mg einu sinni á dag. Almennt næst blóðþrýstingslækkandi verkun innan þriggja til fjögurra vikna eftir að meðferð hefst. Aðrar töflur sem innihalda losartan 100 mg / hýdróklórtíazíð 12,5 mg geta verið fáanlegar fyrir þá sjúklinga þegar skammtur hefur verið stækkaður upp í 100 mg af losartan og þurfa enn frekari blóðþrýstingsstjórnun. Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum í blóðskilun: Aðlögun skammta í upphafi meðferðar er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með lósartan og hýdróklórtíazíð töflum fyrir sjúklinga í blóðskilun. Lósartan/ hýdróklórtíazíð töflur má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Notkun hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál: Leiðrétta þarf vökva- og/eða natríumskort áður en lósartan/hýdróklórtíazíð töflur eru gefnar. Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi: Lósartan/hýdróklórtíazíð má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun hjá öldruðum: Aðlögun skammta er yfirleitt ekki nauðsynleg hjá öldruðum. Notkun hjá börnum og unglingum (< 18 ára): Engin reynsla er hjá börnum og unglingum. Því á ekki að gefa börnum og unglingum lósartan/hýdróklórtíazíð. **Frábendingar**: Ofnæmi fyrir lósartani, súlfónamíðafleiðum (svo sem hýdróklórtíazíði) eða einhverju hjálparefnanna. Meðferðarþolin blóðkalíumlækkun eða blóðkalsíumhækkun. Alvarlega skert lifrarstarfsemi: Gallteppa og gallteppukvillar. Óviðráðanleg blóðnatríumlækkun.
Þvagsýrudreyri/þvagsýrugigt með einkennum. Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu. Alvarlega skert nýrnastarfsemi. Þvagþurrð.
Varúð: Lósartan. *Ofsabjúgur*. Fylgjast á vel með sjúklingum með sögu um ofsabjúg. *Lágþrýstingur og minnkað blóðrúmmál*: Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram, sérstaklega eftir fyrsta skammtinn, hjá sjúklingum þar sem blóðrúmmál og/eða natríum er skert vegna kröftugrar þvagræsimeðferðar, takmarkana á salti í matarræði, niðurgangs eða uppkasta. Slíkt ástand þarf að leiðrétta áður en Lopress Comp töflur eru gefnar. Truflun á blóðsaltajafnvægi er algeng hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með eða án sykursýki, og á að taka á því. Því ætti að fylgjast vel með kalíumstyrk í plasma svo og kreatíníníuthreinsun, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatíníníuthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín. Ekki er mælt með samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbóta og saltauppbóta sem innihalda kalíum ásamt lósartani/hýdróklórtíazíði. *Skerðing á lifrarstarfsemi:* Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf þar sem sýnt er fram á marktæka hækkun á plasmaþéttni lósartans hjá sjúklingum með skorpulifur á að nota Lopress Comp með varúð hjá sjúklingum með sögu um vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin meðferðarreynsla er fyrir hendi varðandi lósartan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi Lopress Comp. *Skert nýrnastarfsemi:* Tilkynnt hefur verið um breytingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. nýrnabilun, (einkum hjá sjúklingum þar sem nýrnastarfsemin er háð renín-angíótensín-aldósterón kerfinu, svo sem hjá þeim sem eru með alvarlega skerta hjartastarfsemi eða truflun á nýrnastarfsemi fyrir meðferð), en það er afleiðing af hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfinu. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterón kerfið hefur einnig verið tilkynnt um aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess; þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka eftir að meðferð er hætt. Lósartan á að nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa þrengsli á báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess. *Nýrnaígræðsla:* Engin reynsla hjá sjúklingum eftir nýlega nýrnaígræðslu. *Frumkomið aldósterónheilkenni*: Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni bregðast almennt ekki við blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með því að hamla renín-angíótensín kerfið. Því er ekki mælt með notkun Lopress Comp taflna. *Kransæðasjúkdómar og heilaæðasjúkdómar:* Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi efni, þá getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóma og heilaæðasjúkdóma leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls. *Hjartabilun:* Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án skertrar nýrnastarfsemi, er eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, hætta á alvarlegum slagæðalágþrýstingi og (oft bráðri) skerðingu á nýrnastarfsemi. *Ósæðar- og míturlokuþrengsli, ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu*: Eins og á við um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu. *Munur milli kynstofna:* Eins og við á um ACE-hemla þá hafa lósartan og aðrir angíótensínhemlar minni áhrif við lækkun háþrýstings hjá einstaklingum af svarta kynstofninum en hjá þeim sem ekki eru af svarta kynstofninum, hugsanlega vegna þess að lágt renín ástand er algengara hjá einstaklingum með háþrýsting af svarta kynstofninum. *Meðganga:* Ekki á að hefja meðferð með Lopress Comp á meðgöngu. Konur sem ráðgera þungun ættu að skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest nema áframhaldandi meðferð með lósartan/hýdróklórtíazíði sé talin nauðsynleg. Þegar þungun er greind skal hætta notkun með Lopress Comp strax og ef viðeigandi hefja aðra meðferð. **Hýdróklórtíazíð:** *Lágþrýstingur og truflun á blóðsalta-/vökvajafnvægi:* Eins og á við um alla meðferð við háþrýstingi getur lágþrýstingur með einkennum komið fram hjá sumum sjúklingum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum m.t.t. klínískra einkenna um truflun á vökva- eða blóðsaltajafnvægi, t.d. minnkunar blóðrúmmáls, natríumlækkunar í blóði, blóðlýting (alkalosis) vegna blóðklóríðlækkunar, magnesíumlækkunar í blóði eða kalíumlækkunar í blóði, sem geta komið fram verði samtímis niðurgangur eða uppköst. Reglulegar mælingar á blóðsöltum í sermi skal gera með hæfilegu millibili hjá slíkum sjúklingum. Þegar heitt er í veðri getur komið fram blóðnatríumlækkun vegna þynningar (dilutional) hjá sjúklingum með bjúg. *Áhrif á efnaskipti og innkirtlastarfsemi:* Tíazíðmeðferð getur minnkað sykurþol. Aðlögun skammta af sykursýkislyfjum, þ.á m. insúlíni, getur verið nauðsynleg. Dulinn sykursýki getur komið fram við tíazíð meðferð. Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið óðru hvoru vægri hækkun á kalsíumi í sermi. Veruleg hækkun kalsíums í blóði getur bent til dulinnar ofvirkni kalkkirtla. Stöðva skal tíazíð meðferð áður en mælingar á starfsemi kalkkirtla eru gerðar. Hækkun á kólesteról- og þríglýseríðagildum getur átt sér stað í tengslum við tíazíð þvagræsimeðferð. Tíazíðmeðferð getur komið af stað hækkun á þvagsýru í blóði og/eða þvagsýrugigt hjá tilteknum sjúklingum. Þar sem lósartan lækkar þvagsýru, dregur samsetning lósartans og hýdróklórtíazíðs úr þvagsýruhækkuninni sem verður vegna þvagræsingar. *Skert lifrarstarfsemi:* Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem það getur valdið gallteppu í lifur (intrahepatic cholestasis) og þar sem minni háttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta komið af stað lifrardái. Sjúklingar með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi mega ekki nota Lopress Comp. *Annað:* Hjá sjúklingum sem fá tíazíð geta ofnæmisviðbrögð átt sér stað, hvort sem um er að ræða fyrri sögu um ofnæmi eða berkjuastma eða ekki. Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa í tengslum við notkun tíazíða. **Milliverkanir**: **Lósartan** Tilkynnt hefur verið um að rífampicín og flúkónazól lækki þéttni virks umbrotsefnis. Klínískt mikilvægi þessara milliverkana hefur ekki verið metið. Eins og á við um önnur lyf sem hindra angíótensín II, eða áhrif þess, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbóta eða saltauppbóta sem innihalda kalíum leitt til kalíumhækkunar í sermi. Samtímis lyfjagjöf er ekki ráðlögð. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á útskilnað natríums, getur útskilnaður lítíums minnkað. Því skal fylgjast vel með gildum lítíums í sermi ef lítíumsölt eru gefin ásamt angíótensín II viðtaka blokkum. Þegar angíótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólgueyðandi gigtarlyfjum (þ.e. sértækum COX-2 hemlum, acetýlsalicýlsýru í bólgueyðandi skömmtum) og ósértækum bólgueyðandi gigtarlyfjum, getur það veikt háþrýstingslækkandi áhrifin. Samtímis notkun á angíótensín II blokkum eða þvagræsilyfjum og bólgueyðandi gigtarlyfjum getur leitt til aukinnar hættu á versnandi nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlegri bráðri nýrnabilun og aukningu á kalíumstyrk í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir hafa slæma nýrnastarfsemi. Þessa samsetningu ætti að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægilegan vökva og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samsett meðferð er hafin og síðan reglulega eftir það. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar með talið sértækum cýclooxýgenasa-2 hemlum, getur samtímis gjöf angíótensín II viðtaka blokka leitt til frekari versnunar á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka. Önnur lyf sem valda lágþrýstingi eins og þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf, baklófen, amifostín: Samtímis notkun þessara lyfja sem lækka blóðþrýsting, sem er þeirra aðal- eða aukaverkun, geta aukið hættu á lágþrýstingi. **Hýdróklórtíazíð:** Eftirfarandi lyf geta haft milliverkanir við tíazíð þvagræsilyf séu þau gefin samtímis þeim: *Áfengi, barbítúröt, ávana- og fíkniefni eða þunglyndislyf:* Réttstöðuþrýstingsfall getur aukist. *Sykursýkislyf (til inntöku og insúlín):* Meðferð með tíazíði getur haft áhrif á glúkósaþol. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkislyfsins. Metformín á að nota með varúð vegna hættu á blóðsýringu vegna mjólkursýru vegna hugsanlegrar nýrnabilunar sem tengist hýdróklórtíazíði. *Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:* Samlegðaráhrif. *Kólestýramín og kólestipól resín:* Séu anjónaskiptaresín til staðar skerðist frásog hýdróklórtíazíðs. Stakir skammtar af annað hvort kólestýramíni eða kólestipól resínum binda hýdróklórtíazíð og draga úr frásogi þess frá meltingarvegi um allt að 85% og 43% hvort fyrir sig. *Barksterar, ACTH:* Kröftugra saltatap, sérstaklega kalíumtap í blóði. *Æðaþrengjandi amín:* Svörun við amínum sem draga saman æðar er hugsanlega minnkuð en þó ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra. *Vöðvaslakandi lyf fyrir beinagrindar vöðva sem ekki eru afskautandi:* Hugsanlega aukin svörun við vöðvaslakandi lyfinu. *Litíum:* Þvagræsilyf draga úr nýrnaúthreinsun litíums og auka mikið hættu á litíumeitrun. Samtímis notkun er ekki ráðlögð. *Lyf notuð til meðferðar á þvagsýrugigt (próbencíd, súlfínpýrazón og allopúrinól:)* Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta lyfja sem auka útskilnað þvagsýru þar sem hýdróklórtíazíð getur aukið gildi þvagsýru í sermi. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt próbencíðs eða súlfínpýrazóns. Samtímis gjöf tíazíðs getur aukið tíðni ofnæmissviðbragða við allopúrinóli. *Andkólínvirk lyf:* Aukið aðgengi tíasíð þvagræsilyfja með minnkandi maga- og þarmahreyfingum og losunarhraða maga. *Frumudrepandi lyf:* Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði frumudrepandi lyfja og aukið mergbælandi áhrif þeirra. *Salicýlöt:* Við stóra skammta af salisýlötum getur hýdróklórtíazíð aukið eituráhrif salicýlata á miðtaugakerfið. *Metýldópa:* Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um blóðlýsublóðleysi við samtímis notkun hýdróklórtíazíðs og metýldópa. *Ciklósporín:* Samtímis meðferð með ciklósporíni getur aukið hættu á þvagsýrudreyra og fylgikvillum tengdum þvagsýrugigt. *Digitalis glýkósíðar:* Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun af völdum tíazíðs getur ýtt undir að fram komi hjartsláttatruflanir af völdum digitalis. *Lyf sem verða fyrir áhrifum af kalíumtruflunum í sermi:* Mælt er með reglulegu eftirliti á kalíumi í sermi og hjartalínuriti þegar lósartan/hýdróklórtíazíð er gefið með lyfjum sem verða fyrir áhrifum af truflunum á kalíumi í sermi og eftirtöldum lyfjum sem valda „torased de pointes" (sleglahraðtakti), þar sem kalíumlækkun í blóði er áhættuþáttur hvað varðar „torsades de pointes" (sleglahraðtakt): Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, disopýramíð). Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III. Sum geðrofslyf. Önnur lyf (t.d. bepridíl, cisapríð, difemaníl, erýtrómýcín i.v., halofantrín, mízolastín, pentamídín, terfenadín, vinkamín i.v.). *Kalsíumsölt:*Tíazíð þvagræsilyf geta aukið kalsíumgildi í sermi vegna minni útskilnaðar. Ef ávísa þarf kalsíumuppbót, skal fylgjast með kalsíumgildum og breyta kalsíumskammti í samræmi við það. *Áhrif á rannsóknaniðurstöður:* Vegna áhrifa tíazíða á efnaskipti kalsíums geta þau haft áhrif á mælingar á starfsemi kalkkirtla. *Karbamazepín:* Hætta er á blóðnatríumlækkun með einkennum. Þörf er á eftirliti hvað varðar klíníska og líffræðilega þætti. *Joð skuggaefni:* Í tilvikum vökvaþurrðar af völdum þvagræsilyfs er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega við stóra skammta af joðlyfjum. Gefa á sjúklingum nægilegan vökva fyrir gjöf. *Amfótericín B (parenteral), barksterar, ACTH eða örvandi hægðalyf:* Hýdróklórtíazíð getur aukið blóðsaltatruflanir, sérstaklega kalíumskort í blóði. **Aukaverkanir:** Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): Lifrarbólga, blóðkalíumhækkun og hækkaður ALT. Í klínískum rannsóknum á lósartankalíumsalti og hýdróklórtíazíði hafa engar aukaverkanir komið fram sem tengjast samsetningu þessara efna sérstaklega. Aukaverkanirnar sem fram koma voru einungis þær sem áður hafa sést fyrir lósartankalíumsalt og/eða hýdróklórtíazíð. Í klínískum samanburðarrannsóknum á háþrýstingi var sundl eina aukaverkunin sem skráð var sem lyfjatengd sem kom fram með hærri tíðni en þegar lyfleysa var gefin hjá a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu meðferð með lósartan og hýdróklórtíazíði. Til viðbótar við þessar aukaverkanir var tilkynnt um frekari aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins eins og fram kemur hér á eftir: Viðbótar aukaverkanir sem hafa sést með öðru hvoru efninu og gætu hugsanlega verið aukaverkanir af lósartankalíum/hýdróklórtíazíði eru eftirfarandi: **Lósartan:** Algengar (≥ 1/100 til < 1/10): Svefnleysi, höfuðverkur, sundl, kviðverkur, ógleði, niðurgangur, meltingartruflun, vöðvakrampar, bakverkur, verkur í fótleggjum, vöðvaþrautir, þróttleysi, þreyta, brjóstverkur, blóðkalíumhækkun, væg lækkun á blóðkornaskilum og blóðrauða. Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100): Blóðleysi, Henoch-Schönlein purpuri, flekkblæðing, blóðlýsa, lystarleysi, þvagsýrugigt, kvíði, kviðaröskun, felmtursröskun, ringl, þunglyndi, óeðlilegar draumfarir, svefnröskun, svefndrungi, minnisskerðing, taugaveiklun, náladofi, úttaugakvilli, skjálfti, mígreni, yfirlið, þokusýn, brennandi/stingandi tilfinning í auga, tárubólga, minnkuð sjónskerpa, svimi, suð fyrir eyrum, lágþrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall, bringubeinsverkur, hjartaöng, II. gráðu gáttasleglarof, heilablóðfall, hjartadrep, hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir (gáttatif, sínus hægsláttur, hraðtaktur, sleglahraðtaktur, sleglatif), æðabólga, óþægindi í koki, kokbólga, barkakýlisbólga, mæði, berkjubólga, blóðnasir, nefslímubólga, þrengsli í öndunarfærum, hægðatregða, tannverkur, munnþurrkur, vindgangur, magabólga, uppköst, hárlos, húðbólga, húðþurrkur, roðaþot, andlitsroði, ljósnæmi, kláði, útbrot, ofsakláði, sviti, verkur í handleggjum, bólga í liðamótum, verkur í hné, stoðkerfisverkur, axlarverkur, stirðleiki, liðverkur, liðbólga, mjaðmarverkur, vefjagigt, vöðvaslappleiki, þvaglát að nóttu, tíð þvaglát, þvagfærasýking, minnkuð kynhvöt, getuleysi, bjúgur í andliti, sótthiti, væg aukning á þvagefnis- og kreatíníngildum í sermi. Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): Bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði. Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000): Aukning á lifrarensímum og bílirúbíni. Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Óeðlileg lifrarstarfsemi. **Hýdróklórtíazíð:** Algengar: Höfuðverkur. Sjaldgæfar: Kyrningahrap, vanmyndunarblóðleysi, blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, purpuri, blóðflagnafæð, lystarleysi, blóðsykurshækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, svefnleysi, tímabundin þokusýn, gulsýni, æðabólgudrep (æðabólga, húðæðabólga), andnauð þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur, munnvatnskirtlabólga, krampar, erting í maga, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, gula, brisbólga, ljósnæmi, ofsakláði, eitrunardrep í húðþekju, vöðvakrampar, sykurmiga, millivefs nýrabólga, starfstruflun nýrna, nýrnabilun, sótthiti, sundl. Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð. **Pakkningar og hámarksverð í smásölu (1. des. 2010):** 50 /12,5 mg 100 stk: 2.873 kr. 100/25 mg 100 stk: 2.809 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R. **Greiðsluþátttaka:** B.
Markaðsleyfishafi: Actavis Group PTC efh. Júní 2010.

actavis
hagur í heilsu

SEROQUEL PROLONG

forðatöflur, AstraZeneca, N 05 A H 04 SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti

AstraZeneca

Ábendingar: Seroquel Prolong er ætlað sem meðferð við geðklofa, þ.m.t. til að koma í veg fyrir bakslag hjá geðklofasjúklingum sem eru í stöðugu ástandi og hafa fengið viðhaldsmeðferð með Seroquel Prolong. Seroquel Prolong er ætlað sem meðferð við geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder): Sem meðferð við miðlungsalvarlegri til mjög alvarlegri geðhæð í geðhvarfasjúkdómi; sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi; til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm, hjá sjúklingum þar sem geðhæðar- eða geðlægðarlotur hafa svarað meðferð með quetiapini. **Skammtar og lyfjagjöf:** Seroquel Prolong á að gefa einu sinni á sólarhring, án matar. Töflurnar á að gleypa heilar, hvorki má skipta þeim, tyggja þær né mylja. ***Fullorðnir:*** **Til meðferðar við geðklofa og miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi:** Seroquel Prolong á að gefa að minnsta kosti einni klukkustundu fyrir máltíð. Dagsskammtur við upphaf meðferðar er 300 mg á fyrsta degi og 600 mg á öðrum degi. Ráðlagður dagsskammtur er 600 mg, hins vegar má auka skammtinn í 800 mg á dag ef það er klínískt réttlætanlegt. Breyta skal skammtinum innan virka skammtabilsins 400 – 800 mg/sólarhring, háð klínískri svörun og þoli sjúklings. Í viðhaldsmeðferð við geðklofa er ekki þörf á að stilla skammta. **Til meðferðar á geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi:** Gefa á Seroquel Prolong að kvöldi, fyrir svefn. Heildardagsskammtur fyrir fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður sólarhringsskammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sáust engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á sólarhring samanborið við þá sem fengu 300 mg. Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi. Læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasjúkdóms skulu hefja meðferð með stærri skömmtum en 300 mg. Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að íhuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg í einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar. **Til að koma í veg fyrir endurkomu í geðhvarfasjúkdómi:** Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar-, geðlægðar- eða blandaðra lotna í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa Seroquel Prolong sem bráðameðferð að halda áfram meðferð með sama skammt af Seroquel Prolong gefinn að kvöldi til. Aðlaga má skammt Seroquel Prolong eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring. Mikilvægt er að lægsti skammtur sem veiti verkun sé notaður í viðhaldsmeðferð. ***Skipt úr Seroquel filmuhúðuðum töflum:*** Hjá sjúklingum sem fá meðferð með fleiri en einum skammti daglega af Seroquel filmuhúðuðum töflum má skipta yfir í meðferð með jafngildum skömmtum af Seroquel Prolong einu sinni á dag til að einfalda skömmtun. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammta einstaklingsbundið. ***Aldraðir:*** Eins og við á um önnur geðrofslyf, skal gæta varúðar við notkun Seroquel Prolong handa öldruðum, sérstaklega í upphafi meðferðar. Verið getur að breyta þurfi skömmtum Seroquel Prolong hægar og lækningalegur dagsskammtur getur verið minni en hjá yngri sjúklingum. Úthreinsun quetiapins úr plasma var að meðaltali 30-50% hægari hjá öldruðum en hjá yngri sjúklingum. Hefja á meðferð hjá öldruðum með 50 mg/sólarhring. Auka má skammtinn um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. Verkun og öryggi hafa ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með geðlægðarlotur þegar um geðhvarfasjúkdóm er að ræða. ***Börn og unglingar:*** Ekki er mælt með notkun Seroquel Prolong fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Fyrirliggjandi gögn úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu má finna í samantekt á eiginleikum lyfsins; www.lyfjastofnun.is. ***Skert nýrnastarfsemi:*** Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. ***Skert lifrarstarfsemi:*** Quetiapin umbrotnar að miklu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur ætti að vera 50 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi. Skammtinn má auka daglega um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða notkun cýtókróm P450 3A4 hemla, eins og HIV-próteasa hemla, azól sveppalyfja, erytromycins, claritromycins og nefazodons er frábending. (Sjá neðar kaflann Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir). **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun: Börn og unglingar (10 til 17 ára):** Ekki er mælt með notkun Seroquel Prolong fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisþáttum (safety profile) úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (sjá neðar kaflann Aukaverkanir), voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prólaktíns í sermi og utanstrýtueinkenni) og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglingum hafa einnig komið fram aðrar niðurstöður prófana á starfsemi skjaldkirtils. Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð umfram 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunaþroska og hegðun eru ekki þekkt. Í klínískri samanburðarrannsóknum með lyfleysu á börnum og unglingum var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna (extrapyramidal symptoms, EPS) samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa og geðhvarfasýki (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). **Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun:** Þunglyndi í geðhvarfasjúkdómi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Áhættan er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar skal fylgjast vel með sjúklingum þar til bati kemur fram. Samkvæmt almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist í upphafi bata. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm með alvarlegum geðlægðarlotum kom fram aukin hætta á sjálfsvígstengdum atburðum hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem meðhöndlaðir voru með quetiapini (3%) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (0%). Að auki skulu læknar hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er. ***Svefnhöfgi (somnolence):*** Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga með geðlægð vegna geðhvarfasjúkdóms, hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar með geðlægð vegna geðhvarfasjúkdóms sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í að minnsta kosti 2 vikur frá upphafi svefnhöfga eða þar til einkennin ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta á meðferð. ***Hjarta og æðakerfi:*** Seroquel Prolong á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma þegar hætta er á lágþrýstingi. Quetiapin getur valdið réttstöðu-þrýstingsfalli sérstaklega í upphafi þegar verið er að auka skammta smám saman, því skal hafa í huga að minnka skammta eða auka skammta hægar ef þetta gerist. Hafa skal hægari skammtaukningu í huga hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma. ***Flog (seizures):*** Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu quetiapin eða lyfleysu. Eins og á við um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um flog (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). ***Utanstrýtueinkenni:*** Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapins í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). ***Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):*** Ef vart verður einkenna um síðkomna hreyfitruflun ætti að íhuga að hætta notkun Seroquel Prolong eða minnka skammta. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). ***Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome):*** Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt við meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapin (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). Klínísk einkenni eru t.d. ofurhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á kreatín fosfókínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun Seroquel Prolong og veita viðeigandi lyfjameðferð. ***Alvarleg daufkyrningafæð:*** Sjaldan hefur verið greint frá alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <0,5 X 109/l) í klínískum rannsóknum á quetiapini. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar komu fram innan nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar með quetiapini. Engin augljós tengsl voru við skammta. Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að hvítfrumnafæð og/eða daufkyrningafæð hefur gengið til baka eftir að meðferð með quetiapini var hætt. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lágur fjöldi hvítra blóðkorna og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Hætta á meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga <1.0 X 109/l. Fylgjast á með merkjum og einkennum um sýkingu hjá sjúklingum sem og fjölda daufkyrninga (þar til fjöldi þeirra fer yfir 1,5 X 109/l). ***Milliverkanir:*** Sjá einnig neðar kaflann Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir. Þegar quetiapin er notað samhliða öflugum lifrarensímahvötum s.s. carbamazepini eða fenýtóíni lækkar plasmaþéttni quetiapins verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapin meðferðar. Aðeins ætti að hefja meðferð með Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef læknirinn metur að ávinningur Seroquel Prolong meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalproat). ***Blóðsykurshækkun:*** Blóðsykurshækkun eða versnun á sykursýki hefur komið fram meðan á meðferð með quetiapini stendur. Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti hjá sykursjúkum og hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá sykursýki (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). Lípíð: Greint hefur verið frá hækkun þríglýseríða, LDL- og heildarkólesteróls og lækkun HDL kóleseróls í klínískum rannsóknum á quetiapini (sjá kafla 4.8). Allar lípíð breytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð. ***Áhrif á efnaskipti:*** Ef hafðar eru í huga breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurslækkkun) og lípíðum sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, geta hugsanlega komið fram neikvæð áhrif á efnaskipti hjá einstaka sjúklingi, meðhöndla skal þau klínískt eins og við á (sjá einnig neðar kaflann Aukaverkanir). ***Lenging á QT:*** Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapin ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapins í meðferðarskömmtum (sjá neðar kaflann Aukaverkanir) og í ofskömmtum (sjá neðar kaflann Ofskömmtun). Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapin er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapin er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að auka QTc bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun (congestive heart failure), hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun (sjá kaflann Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir). ***Fráhvarf:*** Bráðum fráhvarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapini hefur verið hætt skyndilega. Mælt er með að dregið sé smám saman úr skömmtum á einni til tveimur vikum þegar meðferð er hætt (sjá neðar kaflann Aukaverkanir). ***Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elliglöpum:*** Notkun Seroquel Prolong til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum er ekki viðurkennd. Með sumum óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar (cerebrovascular) í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá þýði með elliglöp. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða önnur sjúklingaþýði. Gæta skal varúðar við notkun Seroquel Prolong hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls eru til staðar. Í safngreiningu á óhefðbundnum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum samanborið við lyfleysu. Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópinn. Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum en þær voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið. Þessar niðurstöður staðfesta ekki að orsakasamband sé á milli quetiapin meðferðar og dauðsfalla hjá öldruðum sjúklingum með elliglöp. ***Kyngingartregða:*** Greint hefur verið frá kyngingartregðu (sjá kaflann Aukaverkanir) við notkun quetiapin. Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia). ***Mjólkursykur (laktósi):*** Seroquel Prolong töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. **Blæðaðasegarek (venous thromboembolism, VTE):** Greint hefur verið frá blæðaðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem fá geðrofslyf eru oft með áunna áhættuþætti fyrir blæðaðasegareki, skal bera kennsl á alla hugsanlega áhættuþætti fyrir blæðaðasegareki áður en og meðan á meðferð með SEROQUEL stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana. **Viðbótarupplýsingar:** Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun quetiapins samhliða divalproex eða litíum við bráðum, miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarköstum; hins vegar þoldist samsetningin vel (sjá kaflann Aukaverkanir 4.8). Niðurstöður sýndu viðbótarávinning á þriðju viku. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Þar sem áhrif quetiapins beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliða notkun Seroquel Prolong og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið sem og alkóhóls. Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðluð umbrot quetiapins. Samhliða notkun quetiapins (25 mg) og ketoconazols, CYP 3A4 hemils, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapins. Með þetta til hliðsjónar er samhliða notkun quetiapins og CYP3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapin stendur. Í fjölskammta rannsókn á sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og meðan á meðferð með carbamazepini (þekktum lifrarensímhvata) stóð yfir kom fram að carbamazepin eykur úthreinsun quetiapins marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði almenna útsetningu fyrir quetiapini (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapin er notað eitt sér; þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmaþéttni sem getur haft áhrif á verkun Seroquel Prolong meðferðarinnar. Samhliða notkun quetiapins og fenýtóíns (annar fryrmisagnarensímhvati) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins ætti að hefja meðferð með Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef læknirinn metur að ávinningur Seroquel Prolong meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifarensímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím í staðinn (t.d. natríumvalpróat). Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki marktækt við samhliða notkun þunglyndislyfjanna imipramins (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetins (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill). Geðrofslyfin risperidon og haloperidol höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapins við samhliða notkun. Samhliða notkun quetiapins og thioridazins olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins. Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki við samhliða notkun með cimetidini. Lyfjahvörf litíums breyttust ekki við samhliða notkun með quetiapini. Við samhliða notkun natríumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníska þýðingu. Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við algeng lyf við hjarta- og æðasjúkdómum. Gæta skal varúðar þegar quetiapin er notað samhliða lyfjum sem þekkt eru að valda ójafnvægi blóðsalta eða auka QT bilið. **Meðganga og brjóstagjöf:** Enn hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun quetiapins á meðgöngu. Fram til þessa benda dýrarannsóknir ekki til skaðlegra áhrifa en hugsanleg áhrif á augu fóstursins hafa þó ekki verið könnuð. Því skal aðeins nota Seroquel Prolong á meðgöngu ef ávinningur þess réttlætir hugsanlega áhættu. Fráhvarfseinkenni sáust hjá nýburum mæðra sem notuðu quetiapin á meðgöngu.Ekki er vitað að hve miklu leyti quetiapin skilst út í brjóstamjólk. Því skal ráðleggja konum sem nota Seroquel Prolong að forðast að hafa barn á brjósti á meðan lyfið er notað. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Aðalverkun quetiapins er á miðtaugakerfið og því getur það haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né stjórna tækjum fyrr en áhrifin á viðkomandi liggja fyrir. **Aukaverkanir:** Algengustu aukaverkanir quetiapins sem greint hefur verið frá eru svefnhöfgi, sundl, munnþurrkur, vægt þróttleysi, hægðatregða, hraður hjartsláttur, réttstöðuþrýstingsfall og meltingartruflanir. Eins og á við um önnur geðrofslyf hefur þyngdaraukning, yfirlið, illkynja sefunarheilkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og þjúgur á útlimum tengst notkun quetiapins. Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með quetiapini, er talin upp hér að neðan í samræmi við þá uppsetningu sem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995) mælir með. *Blóð og eitlar: Algengar:* Hvítfrumnafæð. *Sjaldgæfar:* Eósínfíklager, blóðflagnafæð. *Ekki þekkt:* Daufkyrningafæð. *Ónæmiskerfi: Sjaldgæfar:* Ofnæmi. *Koma örsjaldan fyrir:* Bráðaofnæmi. *Innkirtlar: Algengar:* Hækkað prólaktín í blóði. *Efnaskipti og næring: Algengar:* Aukin matarlyst. *Koma örsjaldan fyrir:* Sykursýki. *Geðræn vandamál: Algengar:* Óeðlilegir draumar og martraðir. *Taugakerfi: Mjög algengar:* Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur. *Algengar:* Yfirlið, utanstrýtueinkenni , tormæli. *Sjaldgæfar:* Krampar 1, fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia). *Hjarta: Algengar:* Hraðtaktur. *Augu: Algengar:* Þokusýn. *Æðar: Algengar:* Réttstöðuþrýstingsfall. *Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: Algengar:* Nefslímubólga. *Meltingarfæri: Mjög algengar:* Munnþurrkur. *Algengar:* Hægðatregða, meltingartruflanir. *Sjaldgæfar:* Kyngingartregða. *Lifur og gall: Mjög sjaldgæfar:* Gula. *Koma örsjaldan fyrir:* Lifrarbólga. *Húð og undirhúð: Koma örsjaldan fyrir:* Ofsabjúgur, Stevens-Johnson heilkenni. *Æxlunarfæri og brjóst: Mjög sjaldgæfar:* Standpína (priapism), mjólkurmyndun. *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað: Mjög algengar:* Fráhvarfseinkenni. *Algengar:* Vægt þróttleysi, þjúgur á útlimum, , skapstyggð. *Mjög sjaldgæfar:* Illkynja sefunarheilkenni. *Rannsóknarniðurstöður: Mjög algengar:* Hækkun á gildum þríglýseríða í sermi. Hækkun á heildarkólesteróli (aðallega LDL kólesteróli), lækkun á HDL kólesteróli, þyngdaraukning. *Algengar:* Hækkun á transamínósum (ALT, AST) í sermi, fækkun daufkyrninga, blóðsykur hækkar yfir eðlileg mörk. *Sjaldgæfar:* Hækkun á gamma-GT gildum, fækkun blóðflagna, lenging QT bils. *Mjög sjaldgæfar:* Hækkun á kreatíníníosfókínasa í blóði, blæðaðasegarek. Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglaslátturglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegum óútskýrðum dauða, hjartastoppi og torsades de pointes við notkun sefandi lyfja sem eru talin tengjast þessum lyfjaflokki. Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna svipuð og með lyfleysu (geðklofi: 7,8% fyrir quetiapin og 8% fyrir lyfleysu; geðhæð í geðhvarfasjúkdómi: 11,2% fyrir quetiapin og 11,4% fyrir lyfleysu). Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu, á geðlægð í geðhvarfasjúkdómi, var samanlögð tíðni utanstrýtueinkenna 8,9% fyrir quetiapin samanborið við 3,8% fyrir lyfleysu, þrátt fyrir að tíðni einstakra aukaverkana (t.d. hvíldaróþol (akathisia), utanstrýtukvilla, skjálfta, hreyfingatregðu, truflaðrar vöðvaspennu, óróleika, ósjálfráðra vöðvasamdrátta, skynhreyfiofvirkni, og vöðvastífni) hafi almennt verið lág og ekki farið yfir 4% í neinum meðferðarhópanna. Quetiapin meðferð hefur tengst lítilli skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum, sérstaklega á heildar T4 og óbundnu T4. Lækkunin á heildar T4 og óbundnu T4 náði hámarki á fyrstu 2-4 vikum Seroquel meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Þegar meðferð með Seroquel var hætt, gengu áhrifin á heildar T4 og óbundið T4 til baka í nær öllum tilvikum, óháð því hversu lengi meðferðin hafði staðið. Minni lækkun á heildar T3 og óvirks (reverse) T3 sáust eingöngu við stærri skammta. Magn TBG var óbreytt og yfirleitt kom ekki fram gagnkvæm aukning á TSH og engin vísbending um að quetiapin valdi vanstarfsemi skjaldkirtils sem hafi klíníska þýðingu.

Mars 2010. Sjá nánar í Sérlyfjaskrá á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is

Pakkningar og verð: Seroquel Prolong forðatöflur 50 mg, 100 stk.: kr. 19.632; 200 mg, 100 stk.: kr. 32.948; 300 mg, 10 stk.: kr. 6.657; 300 mg, 100 stk.: kr. 55.309; 400 mg, 100 stk.: kr. 63.616. **Janúar 2011. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: ***

Markaðsleyfishafi: AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmörk. Umboðsaðili á Íslandi: Vistor hf., Garðabæ.

Einu sinni á dag

Seroquel Prolong®

forðatöflur

quetiapine 50 mg, 200 mg, 300 mg & 400 mg

Venlafaxin Actavis – *37.5, 75 og 150 mg*

Venlafaxin Actavis 37.5, 75 og 150 mg forðahylki, hörð. **Virk innihaldsefni og styrkleikar:** Hvert hylki inniheldur 37.5, 75 eða 150 mg af venlafaxíni. **Ábendingar:** Alvarlegar þunglyndislotur, almenn kvíðaröskun, félagsfælni og felmtursröskun með eða án víðáttufælni. **Skammtar og lyfjagjöf:** Byrjunarskammtur er 75 mg/dag, stækka má skammta í skrefum með 2 vikna millibili eða meira upp í 375 mg/dag sem er hámarksskammtur. Ef einkenni eru svo alvarleg að það sé læknisfræðilega verjandi, má stækka skammta oftar, en þó ekki með minna millibili en 4 daga. Vegna hættu á aukaverkunum tengdum skammtastærð ætti aðeins að stækka skammta að undangengnu læknisfræðilegu mati. Sjúklinga þarf að meðhöndla í nægilega langan tíma, venjulega nokkra mánuði eða lengur. Meðferðarárangur ætti að meta reglulega hjá hverjum sjúklingi. Langtímameðferð getur einnig átt við sem fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum meiriháttar þunglyndisköstum (MDE). Í flestum tilfellum eru ráðlagðir skammtar í fyrirbyggjandi meðferð við MDE hinir sömu og við yfirstandandi kasti. Þunglyndislyf ætti að gefa í a.m.k. 6 mánuði eftir að ákveðið er að hætta meðferð. *Almennar kvíðaraskanir:* Byrjunarskammtur er 75 mg/dag, ef ekki fæst svörun má stækka skammta upp í 225 mg/dag. *Félagsfælni:* Byrjunarskammtur er 75 mg/dag. Ekkert bendir til að stærri skammtar gefi betri árangur. Samt sem áður má hjá einstökum sjúklingum, sem ekki sýna svörun við 75 mg/dag byrjunarskammti, meta hvort þeir geti haft gagn af stækkun skammta upp í allt að 225 mg/dag. *Felmtursraskanir:* Byrjunarskammtur er 37,5 mg/dag í 7 daga. Eftir það ætti að auka skammt í 75 mg/dag. Stækka má skammt ef sjúklingur sýnir ekki svörun. *Aldraðir sjúklingar:* Ekki þarf að breyta skammtastærðum vegna aldurs eingöngu. Hinsvegar þarf að gæta varúðar við meðferð aldraðra (t.d. vegna þess að nýrnastarfsemi er hugsanlega skert og líkur eru á að næmi og sækni taugaboðefna hafi breyst með aldrinum). Ávallt skal nota lægsta virka skammt og fylgjast þarf vandlega með sjúklingi þegar auka þarf skammtinn. *Börn og unglingar yngri en 18 ára:* Ekki er mælt með notkun Venlafaxin Actavis fyrir börn eða unglinga yngri en 18 ára. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:* Fyrir sjúklinga með væga eða meðal skerðingu á lifrarstarfsemi, má almennt áætla 50% minnkun á skammtastærð. Þó getur verið æskilegt að meta skammtastærð í hverju tilviki fyrir sig vegna einstaklingsbundins munar á úthreinsun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Mælt er með að það sé notað með varúð og athuga ætti hvort hægt er að nota meira en 50% minni skammt en venjulega. Hugsanlegan ávinning þarf að meta á móti hættu við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:* Ekki þarf að víkja frá ráðlögðum skammtastærðum fyrir sjúklinga með gauklasíunarhraða (GFR) 30-70 ml/mínútu en gæta þarf varúðar. Fyrir sjúklinga sem þurfa blóðskilun og sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín) ætti að gefa 50% minni skammta. Þó getur verið æskilegt að meta skammtastærð í hverju tilviki fyrir sig vegna einstaklingsbundins munar á úthreinsun. *Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með Venlafaxin Actavis er hætt:* Forðast skal að hætta notkun lyfsins skyndilega. Þegar meðferð er hætt ætti að minnka skammta í þrepum yfir a.m.k. einnar til tveggja vikna tímabil til að draga úr hættu á fráhvarfs-einkennum. Komi óþolandi fráhvarfseinkenni fram meðan dregið er úr skömmtum eða þegar meðferð er hætt, mætti endurskoða ákvörðun um að hætta meðferð og halda áfram með áður ákveðinn skammt. Einnig mætti halda áfram að draga úr skammtinum enn hægar og yfir lengra tímabil. Mælt er með að Venlafaxin Actavis forðahylki séu tekin með mat og alltaf á sama tíma dags. Hylkin þarf að gleypa heil með vökva og má ekki skipta, brjóta, tyggja eða leysa upp. Sjúklinga sem nota venlafaxín hraðlosunartöflur má færa yfir á Venlafaxin Actavis forðahylki með næsta sambærilega styrkleika dagsskammts. T.d. má gefa sjúklingi, sem tekur venlafaxín hraðlosunartöflur 37,5 mg tvisvar á dag, eitt Venlafaxin Actavis forðahylki 75 mg einu sinni á dag. Venlafaxin Actavis forðahylki innihalda litlar kúlur sem losa virka efnið hægt út í meltingarfærin. Kúlurnar sjálfar leysast ekki upp og má sjá í hægðum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefnanna. Samhliða meðferð með óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAOI) vegna hættu á serótónínheilkennum. Meðferð með Venlafaxin Actavis má ekki hefja fyrr en a.m.k. 14 dögum eftir að meðferð með óafturkræfum MAOI lyfjum hefur verið hætt. Hætta þarf meðferð með Venlafaxin Actavis a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með óafturkræfum MAOI lyfjum hefst. **Varúð:** Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígstengdum atburðum. Þessi hætta er til staðar þar til verulegur bati kemur fram. Þar sem ekki er víst að bati komi fram á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, ætti að fylgjast nákvæmlega með sjúklingum þar til slíkur bati kemur fram. Það er almenn klínísk reynsla að hætta á sjálfsvígum getur aukist á fyrstu stigum bata. Aukin tíðni sjálfsvígstengdra atburða getur einnig fylgt öðrum geðsjúkdómum sem Venlafaxin Actavis er notað gegn. Vitað er að meiri hætta er á sjálfsvígshugmyndum eða sjálfsvígstilraunum hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa sjálfsvígshugmyndir að verulegu leiti áður en meðferð er hafin og skal því fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Venlafaxin Actavis ætti ekki að nota við meðferð hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd og fjandsamleg hegðun komu oftar fram í klínískum rannsóknum meðal barna og unglinga sem fengu þunglyndislyf en meðal þeirra sem fengu lyfleysu. Ef ákvörðun er samt sem áður tekin um nauðsyn meðferðar og hún studd klínískum rökum, skal fylgjast vandlega með sjálfsvígstengdum hegðunareinkennum. Þá skortir einnig upplýsingar um öryggi langtímanotkunar lyfsins fyrir börn og unglinga með tilliti til vaxtar, þroska, vitsmunaþróunar og hegðunar. Eins og við notkun annarra serótónvirkra efna getur serótónín heilkenni, sem getur verið lífshættulegt, komið upp við meðferð með venlafaxíni, sérstaklega við samhliða notkun annarra virkra efna eins og MAO hemla, sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi. Ljósopsvíkkun getur orðið í tengslum við notkun venlafaxíns. Mælt er með að fylgst sé vel með sjúklingum með hækkaðan þrýsting í augum og þeim sem eru í áhættuhóp vegna bráðrar þrönghornsgláku. Hækkun á blóðþrýstingi í tengslum við skammtastærðir hefur oft komið fram við notkun venlafaxíns. Tilkynnt hefur verið um alvarlega hækkaðan blóðþrýsting sem þurfti að meðhöndla tafarlaust. Háþrýsting þarf að meðhöndla áður en meðferð hefst. Fylgjast ætti reglulega með blóðþrýstingi eftir að meðferð hefst og þegar skömmtun er breytt. Sérstaka varúð þarf að sýna vegna sjúklinga sem væru í hættu vegna hækkaðs blóðþrýstings, t.d. þeirra sem eru hjartaveilir. Hjartsláttartíðni getur aukist, sérstaklega við notkun stærri skammta. Sérstaka varúð þarf að sýna vegna sjúklinga sem væru í hættu vegna hraðari hjartsláttar. Áhrif venlafaxíns hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með nýlega sögu um hjartadrep eða óstöðuga hjartastarfsemi, þannig að nota þarf lyfið með gát. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli banvænna takttruflana við notkun venlafaxíns, sérstaklega við ofskömmtun. Meta þarf áhættu á móti ávinningi áður en Venlafaxín Actavis er ávísað til sjúklinga sem eru í hættu á að fá alvarlegar hjartsláttartruflanir. Krampar geta komið fram við notkun venlafaxíns. Eins og á við um öll þunglyndislyf, þarf að gæta varúðar þegar Venlafaxin Actavis er gefið sjúklingum með sögu um krampa og fylgjast þarf vel með þeim sjúklingum. Hætta ætti meðferð allra sjúklinga sem fá krampaköst. Tilfelli natríumskorts í blóði og/eða heilkenni óviðeigandi vasopressín seytis geta komið upp við notkun venlafaxíns. Lyf sem hamla upptöku serótóníns geta leitt til minnkaðrar blóðflagnavirkni. Hætta á húð- og slímhúðarblæðingum getur aukist hjá sjúklingum sem taka venlafaxín. Nota ætti Venlafaxin Actavis með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um blæðingar og einnig hjá sjúklingum sem nota blóðþynningarlyf eða blóðflagnahemla. Klínískt marktæk aukning á kólesteróli kom fram hjá 5,3% sjúklinga sem fengu venlafaxín, en 0,0% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Oflæti/ólmhugur getur komið fram hjá litlum hluta sjúklinga með hugraskanir, sem meðhöndlaðir eru með þunglyndislyfjum, einnig venlafaxíni. Árásargirni getur komið fram hjá litlum hluta sjúklinga sem gefin eru þunglyndislyf, þ.m.t. venlafaxín. Tilfelli hafa komið fram við upphaf meðferðar, við breytingar á skömmtum og þegar meðferð er hætt. Við notkun venlafaxíns hefur komið fram hreyfióeirð sem einkennist af huglægt óþægilegu eða þjakandi eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu, oft fylgja erfiðleikar við að sitja eða standa kyrr. Þessi einkenni eru líklegust til að koma fram innan tveggja vikna frá því meðferð hefst. Óheppilegt eða skaðlegt getur verið að auka skammta hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni. **Milliverkanir:** Ekki má nota Venlafaxin Actavis samhliða óafturkræfum ósértækum MAO hemlum. Vegna hættu á serótónín heilkenni er ekki mælt með samhliða notkun Venlafaxin Actavis og afturkræfra og sértækra MAO-hemla, s.s. móklóbemíðs. Eftir meðferð með afturkræfum sértækum MAO-hemli má líða styttri tími en 14 dagar áður en meðferð með Venlafaxin Actavis hefst. Mælt er með að notkun Venlafaxin Actavis sé hætt a.m.k. 7 dögum áður en meðferð með afturkræfum sértækum MAO-hemli hefst. Alvarlegar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem nýlega hafa hætt að nota MAO- hemla þegar þeir hófu meðferð með venlafaxíni, eða hafa nýlega hætt venlafaxín meðferð þegar hafin var meðferð með MAO-hemli. Þessar aukaverkanir hafa verið skjálfti, vöðvarykkir, sviti, ógleði, uppköst, andlitsroði, svimi og ofhitnun með einkennum sem líkjast illkynja sefunarheilkenni, krampaköst og dauði. Serótónín heilkenni geta komið upp við samhliða meðferð með venlafaxíni og annarra efna sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (þ.m.t. triptan, SSRI, SNRI, litíum, sibutramín, tramadól og Jóhannesarjurt), við notkun lyfja sem skerða umbrot serótóníns (þ.m.t. MAO-hemlar) og við notkun serótónín forvera (s.s. tryptofan uppbótarefna). Ef samhliða meðferð með Venlafaxin Actavis og SSRI, SNRI eða serótónín viðtakaörva (triptan) er læknisfræðilega réttlætt, þarf að fylgjast vandlega með sjúklingnum, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir. Samhliða notkun CYP3A4 hemla (t.d. atazanavir, claritromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin) og venlafaxíns getur hækkað þéttni venlafaxíns. Serótónín heilkenni getur komið fram við samhliða notkun venlafaxíns og litíums. Lyfjahvarfafræðileg rannsókn með haloperidóli hefur sýnt 42% minnkun á heildarúthreinsun við inntöku, 70% aukningu á AUC og 88% aukningu á Cmax en enga breytingu á helmingunartíma haloperidóls. Þetta þarf að taka með í reikninginn hjá sjúklingum sem eru í meðferð með haloperidóli og venlafaxíni samhliða. Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru óþekkt. Venlafaxín stækkaði AUC risperidons um 50% en hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega lýsingu heildar virknihluta. Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru ekki þekkt. Samhliða gjöf venlafaxíns og metoprolols í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn á báðum lyfjunum sýndi aukningu á þéttni metoprolols í plasma um u.þ.b. 30–40%. Læknisfræðileg áhrif þessara niðurstaðna fyrir sjúklinga með háþrýsting eru óþekkt. Lyfjahvarfafræðileg rannsókn með indinavir hefur sýnt 28% minnkun á AUC og 36% minnkun á Cmax fyrir indinavir. Indinavir hafði ekki áhrif á lyfjahvörf venlafaxíns. Læknisfræðileg áhrif þessara milliverkana eru ekki þekkt. **Meðganga og brjóstagjöf:** Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun venlafaxíns á meðgöngu. Venlafaxín og virkt umbrotsefni þess, O desmetýlvenlafaxín, berast í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á brjóstmylking. Því þarf að taka ákvörðun um hvort halda skuli áfram/hætta brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með Venlafaxin Actavis, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með Venlafaxin Actavis fyrir konuna. **Akstur og notkun véla:** Öll geðlyf geta skert dómgreind, hugsun og hreyfifærni. Því ætti vara alla sjúklinga sem fá venlafaxín við hugsanlegum áhrifum á hæfileika þeirra til aksturs eða stjórnunar hættulegra véla. **Aukaverkanir:** *Mjög algengar (≥1/10):* Munnþurrkur, höfuðverkur, ógleði og sviti. *Algengar (≥1/100 til <1/10):* Aukið kólesteról í sermi, þyngdartap, óeðlilegir draumar, minnkuð kynhvöt, svimi, aukin vöðvaspenna, svefnleysi, óróleiki, náladofi, slæving, skjálfti, rugl, sjálfhvarf, óeðlileg sjónstilling, ljósopstæring, sjóntruflanir, háþrýstingur, æðavíkkun, hjartsláttarónot, geispar, lystarleysi, harðlíf, uppköst, óeðlileg fullnæging (karlar), fullnægingarstol, risvandamál, þvagteppa, óregla á tíðum, tíð þvaglát, þreyta og hrollur. *Sjaldgæfar (≥1/1,000 til <1/100):* Flekkblæðingar, blæðingar í meltingarvegi, þyngdaraukning, sinnuleysi, ofskynjanir, vöðvakippir, geðshræring, skortur á samhæfni og jafnvægi, breytt bragðskyn, suð í eyrum, réttstöðuþrýstingsfall, yfirlið, hraðtaktur, tannagnístur, niðurgangur, útbrot, hárlos, óeðlileg fullnæging (konur), þvagstífla og ljósofnæmi. *Mjög sjaldgæfar (≥1/10,000 til <1/1,000):* Hvíldaróþol, krampi og oflæti. *Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt:* Blæðingar frá slímhúðum, lengdur blæðingartími, blóðflagnafæð, blóðsjúkdómar, óeðlileg lifrarpróf, natríumtap, lifrarbólga, heilkenni ónógrar seytingar þvagstemmuvaka (SIADH), aukið prólactín, illkynja sefunarheilkenni, serótónínvirkt heilkenni, óráð, utanstrýtuviðbrögð, síðkomin hreyfitruflun, sjálfsvígshugmyndir og hegðun, þrönghornsgláka, lágþrýstingur, QT lenging, sleglatif, sleglahraðtaktur, fjölgun eósínfíkla í lungum, briskirtilbólga, regnbogaroðasótt, drep í húðþekju, Stevens Johnsons heilkenni, kláði, ofsakláði, rákvöðvalýsa og bráðaofnæmi. **Pakkningar og greiðsluþátttökuverð (júlí 2010):** Forðahylki: 37,5 mg, 7 stk.: 1.556 kr., 75 mg, 28 stk.: 3.450kr., 75 mg, 98 stk.: 7.274kr., 150 mg, 28 stk.: 4.369 kr., 150 mg, 98 stk.: 7.274 kr. **Afgreiðslutilhögun** R **Greiðsluþátttaka:** B. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður. *18. maí 2009.*

HV TA H SI- / S A / ACTAVIS 016052

actavis
hagur í heilsu

CHAMPIX® (vareniclin) ATC NO7BA03

(stytt Samantekt á eiginleikum lyfs)

Lyfjaform: Filmuhúðaðar töflur vareniclin 0,5 mg og vareniclin 1 mg. **Ábendingar**: Hjá fullorðnum til að hætta reykingum. **Skammtar**: Lyfjameðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem eru hvattir til að hætta að reykja og fá ráðgjöf og stuðning. CHAMPIX er ætlað til inntöku. Ráðlagður dagskammtur er 1 mg Vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi lýsingu: Dagur 1-3: 0,5 mg einu sinni á sólarhring. Dagur 4-7: 0,5 mg tvisvar á sólarhring. Dagur 8-meðferðarloka: 1 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. CHAMPIX meðferð skal hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag. Sjúklingar sem þola ekki aukaverkanir CHAMPIX geta fengið lægri skammta 0,5 mg tvisvar á sólarhring, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.CHAMPIX töflur á að gleypa heilar með vatni. CHAMPIX má taka með eða án matar.Meðferð með CHAMPIX skal standa yfir í 12 vikur. Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótarmeðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem meta árangur á 12 vikna viðbótarmeðferð hjá þeim sjúklingum sem tekst ekki að hætta eða sem byrja aftur að lokinni meðferð. Hættan á að reykbindindi mistakist er mest fyrst eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum í mestri áhættu á að reykbindindið mistakist má hugleiða að minnka skammta smám saman í lok meðferðar. *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi.* Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín og ≤ 80 ml/mín) til meðal svæsna (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín og ≤ 50 ml/mín) nýrnabilun.Minnka má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæsna nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín) er 1 mg CHAMPIX einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð á sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi er ekki ráðlögð þar sem klínísk reynsla af notkun CHAMPIX hjá þessum hóp er ekki nægjanleg. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi.* Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. *Notkun hjá öldruðum.* Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum. Þar sem aldraðir hafa oft skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta hana áður en meðferð hefst. *Börn.* Ekki er mælt með notkun CHAMPIX hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri vegna ófullnægjandi gagna um öryggi og verkun lyfsins á þann aldurshóp **Frábendingar**: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**: Aðlaga getur þurft skammta hjá sjúklingum sem samtímis nota teófýllín, warfarín og og insúlín. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá þunglyndi, sjálfsvígs-hugsunum, -hegðun og -tilraunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með CHAMPIX. Ekki höfðu allir sjúklingar hætt að reykja þegar einkennin komu fram, ekki höfðu allir geðsjúkdóma fyrir sem vitað var um. Læknar ættu að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á verulegum þunglyndiseinkennum hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja og ættu að leiðbeina þeim m.t.t. þess. Hætta skal strax meðferð ef læknir, sjúklingur, fjölskylda eða aðstandendur verða varir við óróleika, geðdeyfð eða breytingar á hegðun eða ef sjúklingur fær sjálfsvígs-hugsanir eða sýnir sjálfsvígshegðun. Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og -tilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhvarfs. Að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur einnig verið tengt við versnun undirliggjandi geðsjúkdóma (t.d. þunglyndis). Öryggi og verkun Champix hjá sjúklingum með alvarlega geðsjúkdóma eins og geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi hefur ekki verið rannsakað. Gæta skal varúðar við meðferð á sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma og leiðbeina þeim m.t.t. þess. Enginn klínísk reynsla liggur fyrir um notkun CHAMPIX hjá sjúklingum með flogaveiki.Við lok meðferða gætti aukinnar skapstryggðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og /eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklingar þegar meðferð Champix var hætt. Upplýsa skal sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.á.m. ofsabjúg. Klinisk einkenni voru m.a. þroti í andliti, munni, hálsi og á útlimum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lífshættulegum ofsabjúg sem þarfnaðist bráðrar læknismeðferðar vegna öndunarerfiðleika. Sjúklingar með þessi einkenni skulu hætta strax meðferð og leita til bráðamóttöku samstundis. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum húðviðbrögðum þ.á.m. Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt hjá sjúklingum sem hafa fengið vareniclin. Slík húðviðbrögð geta verið lífshættuleg og því mikilvægt að hætta strax meðferð og hafa samband við bráðamóttöku. **Milliverkanir**: Ekki hefur verið greint frá klínískt marktækum milliverkunum lyfja við CHAMPIX. Öryggi og árangur CHAMPIX samtímis öðrum reykingameðferðum hefur ekki verið rannsakað. **Meðganga og brjóstagjöf**: CHAMPIX á ekki að nota á meðgöngu. Ekki er vitað hvort vareniclin útskilst í brjóstamjólk. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstagjöfinni eða ávinningurinn sem móðirin hefur af CHAMPIX meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli brjóstagjöf áfram. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Champix hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þeir vita hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til að framkvæma slíka hluti. **Aukaverkanir**: Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Til dæmis hafa andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstyggð, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaraukning komið fram hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja. Ekki hefur verið reynt að hanna eða greina CHAMPIX rannsóknir þannig að hægt sé að aðgreina aukaverkanir tengdar rannsóknarlyfinu frá hugsanlegum fráhvarfseinkennum nikótíns. Klínísk rannsókn með CHAMPIX var gerð á u.þ.b. 4000 sjúklingum í allt að ár (meðal útsetning 84 dagar). Aukaverkanir sem upp komu, komu almennt fram á fyrstu viku meðferðar, alvarleiki þeirra var vægur eða meðalsvæsin og hafði aldur, kynþáttur eða kyn engin áhrif á tíðni þeirra. Ógleði (28,6%) var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 1 mg tvisvar á sólarhring í framhaldi af ráðlögðum aðlögunarskammti. Í flestum tilfellum kom ógleðin fram snemma á meðferðartímanum og var þá væg eða meðalsvæsin og olli því sjaldan að sjúklingar gæfust upp. Sjúklingar sem fengu vareniclin gáfust upp vegna aukaverkana í 11,4% tilvika en þeir sem fengu lyfleysu í 9,7% tilvika. Af þeim sem fengu vareniclin í þessum hópi var tíðni þeirra sem gáfust upp vegna algengustu aukaverkananna eftirfarandi: ógleði (2,7% á móti 0,6% hjá lyfleysuhópi), höfuðverkur (0,6% á móti 1,0% hjá lyfleysuhópi), svefnleysi (1,3% á móti 1,2% hjá lyfleysuhópi) og óeðlilegir draumar (0,2% á móti 0,2% hjá lyfleysuhópi). Allar aukaverkanir, sem komu fyrir oftar en hjá lyfleysuhópnum eru flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni (mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100) og mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til <1/1.000)). Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru einnig tilgreindar undir tíðni ekki þekkt. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra voru sjaldgæfar en það var berkjubólga, nefkoksbólga, skútabólga, sveppasýking, veirusýking. Aukaverkun vegna efnaskipta og næringu var algeng aukin matarlyst en sjaldgæfar lystarstol, minnkuð matarlyst, ofþorsti. Hvað varðar geðræn vandamál voru mjög algengar aukaverkanir óeðlilegir draumar og svefnleysi en sjaldgæfar hræðsluköst, hæg hugsun (bradyphrenia), óeðlilegar hugsanir og skapsveiflur. Ekki var þekkt tíðni á sjálfsvígshugsunum, þunglyndi, geðrofi, ofskynjunum, kvíða, árásargirni og örókréttri hegðun. Aukaverkanir frá taugakerfi voru mjög algengar höfuðverkur en algengar svefnhöfgi, sundl, breyting á bragðskyni. Sjaldgæfar aukaverkanir voru skjálfti, erfiðleikar við samhæfingu hreyfinga, tormæli, ofstæling, eirðarleysi, andleg vanlíðan, minnkað snertiskyn, dauft bragðskyn, svefnhöfgi, aukin kynhvöt og minnkuð kynhvöt. Aukaverkanir frá hjarta eru sjaldgæfar gáttatif og hjartsláttarónot en tíðni ekki þekkt fyrir hjartadrep. Aukaverkanir frá augu eru sjaldgæfar en þekktar eru flyksur fyrir augum (scotoma), mislit augnhvíta, augnverkur, ljósopsvíkkun, ljósfælni, nærsýni og aukin táraseyting. Aukaverkanir frá eyrum og völundarhúsi eru sjaldgæfar en eyrnasuð er þekkt. Aukaverkanir frá öndundarfærum, brjóstholi og miðmæti eru sjaldgæfar en þekkt er mæði, hósti, hæsi, verkur í koki og barka, erting í koki, stífla í öndunarvegi, stíflur í kinnholum, slímrennsli úr nefi í kok, nefrennsli og hrotur. Frá meltingarfærum eru mjög algeng aukaverkun ógleði en algengar eru uppköst, hægðatregða, niðurgangur, þaninn kviður, kviðóþægindi, meltingartregða, vindgangur og munnþurrkur. Sjaldgæfar eru blóðuppköst, blóðhægðir, magabólga, bakflæði, kviðverkir, breyting í þörmum, óeðlilegar hægðir, ropi, munnangur, verkur í tannholdi og skán á tungu. Aukaverkanir frá húð og undirhúð eru sjaldgæfar en þekkt eru útbreidd útbrot, hörundsroði, kláði, gelgjubrymlar, aukin svitamyndun og nætursviti. Tíðni er ekki þekkt en tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.á m. Stevens Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt og ofsabjúg. Aukaverkanir frá stoðkerfi og stoðvefur er sjaldgæfar: Stífleiki í liðum, vöðvakrampar, verkur í brjóstvegg, geislungabólga (costochondritis). Frá nýrum og þvagfærum eru sjaldgæfar aukaverkanir sykur í þvagi, næturmiga, ofsamiga. Frá æxlunarfærum og brjóstum eru sjaldgæfar aukaverkanir asatíðir (menorrhagia), útferð frá leggöngum, kynlífstruflun. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ónæmustað er þreyta algeng en sjaldgæfar eru óþægindi fyrir brjósti, brjóstverkur, sótthiti, kuldatilfinning, þróttleysi, breytingar á sólarhringssvefnmynstri (circadian rhythm sleep disorder), slen, blöðrur. Aukaverkanir sem koma fram í rannsóknarniðurstöðum eru sjaldgæfar en þekkt er hækkaður blóðþrýstingur, ST lækkun á hjartalínuriti (electrocardiogram ST segment depression), minnkuð T-bylgja á hjartalínuriti, aukinn hjartsláttur, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, blóðflagnafækkun, þyngdaraukning, óeðlilegt sæði, hækkað C-reactive prótein, lækkað kalsíum í blóði. **Ofskömmtun**: Veita skal stuðningsmeðferð eftir þörfum. **Pakkningar og verð 1. Janúar 2011**: Upphafspakkning (0,5 mg 11 stk + 1mg 42 stk): 15.904 kr,- 8 vikna framhaldspakkning (1mg, 112 stk): 27.171 kr,- Lyfið er lyfseðilsskylt og greiðist skv. greiðslufyrirkomulagi 0 í lyfjaverðskrá. **Markaðsleyfishafi:** Pfizer. **Umboð á Íslandi:** Icepharma, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík. Samantekt á eiginleikum lyfs er stytt í samræmi við reglugerð um lyfjaauglýsingar. Upplýsingar um lyfið er að finna í sérlyfjaskrá og á www.lyfjastofnun.is. 5. janúar 2011. **Heimildir:** SPC 3/12/2009

Heimildir: 1. Gonzales D et al. Varenicline, an a4ß2 nicotinic acethylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation.Arandomized controlled trial. JAMA2006; 296(1):47-55. **2.** Jorenby DE et al. Efficacy of varenicline, an 4ß2 nicotinic acethylcholine receptor partial agonist,vs placebo or sustained-release bupropion and for smoking cessation.Arandomized controlled trial.JAMA2006; 296(1):56-63.

Duodart, hart hylki inniheldur 0,5 mg dútasteríð og 0,4 mg tamsúlósínhýdróklóríð. **Ábendingar:** Meðferð við miðlungsmiklum eða verulegum einkennum af völdum góðkynja stækkunar á blöðruhálskirtli (benign prostatic hyperplasia, BPH). Draga úr hættu á bráðri þvagteppu (acute urinary retention, AUR) og þörf fyrir skurðaðgerð hjá sjúklingum með miðlungsmikil eða veruleg einkenni af völdum góðkynja stækkunar á blöðruhálskirtli. **Skammtar og lyfjagjöf:** Ráðlagður skammtur af Duodart er eitt hylki (0,5 mg/0,4 mg) til inntöku u.þ.b. 30 mínútum eftir sömu máltíðina á hverjum degi. Hylkin skal gleypa heil og hvorki tyggja þau né opna. **Frábendingar:** Ekki má nota Duodart hjá: konum, börnum eða unglingum, sjúklingum með ofnæmi fyrir dútasteríði, öðrum 5-alfa-redúktasahemlum, tamsúlósíni (þ.m.t. ofsabjúgi af völdum tamsúlósíns) eða einhverju hjálparefnanna. sjúklingum með sögu um réttstöðulágþrýsting. sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.**Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Duodart skal einungis ávísað að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu og eftir að skoðaðir hafa verið aðrir meðferðarkostir, þar á meðal einlyfjameðferðir. Læknum skal vera ljóst að grunngildi PSA sem er lægra en 4 ng/ml hjá sjúklingum sem taka Duodart útilokar ekki krabbamein í blöðruhálskirtli. Duodart veldur lækkun á þéttni PSA í sermi um u.þ.b. 50% eftir 6 mánuði hjá sjúklingum með góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli, jafnvel þegar um krabbamein í blöðruhálskirtli er að ræða. Því skal tvöfalda PSA-gildi hjá einstaklingi sem hefur fengið meðferð með Duodart í 6 mánuði eða lengur, til samanburðar við eðlileg gildi hjá körlum sem ekki eru í meðferð. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatíníneúthreinsun minni en 10 ml/mín) þar sem rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá þessum sjúklingum. Eins og á við um aðra alfa-blokka, getur komið fram lækkun á blóðþrýstingi meðan á meðferð með tamsúlósíni stendur, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur valdið yfirliði. Sjúklingum sem hefja meðferð með Duodart skal bent á að leggjast niður við fyrstu einkenni um réttstöðulágþrýsting (sundl, máttleysi) þar til einkennin hafa gengið til baka. Ekki ráðlagt að hefja meðferð með Duodart hjá sjúklingum sem eru að fara í dreraðgerð. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með Duodart. *Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dútasteríðs; Notkun samhliða CYP3A4- og/eða P-glýkópróteinhemlum:* Brotthvarf dútasteríðs er aðallega Langtímameðferð með lyfjum sem eru öflugir CYP3A4-hemlar samhliða dútasteríðmeðferð, getur aukið þéttni dútasteríðs í sermi. *Tamsúlósín:* Notkun tamsúlósínhýdróklóríðs samhliða lyfjum sem geta lækkað blóðþrýsting, þ.m.t. svæfingalyfjum og öðrum afla-1-adrenvirkum blokkum, gæti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrifin. Gæta skal varúðar við notkun warfaríns samhliða tamsúlósínhýdróklóríði. Díklófenak getur aukið brotthvarfshraða tamsúlósíns. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Duodart er ekki ætlað konum. *Frjósemi:* Greint hefur verið frá því að dútasteríð hafi áhrif á eiginleika sæðis hjá heilbrigðum körlum. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Duodart á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að hugsanlega geti komið fram einkenni sem tengjast réttstöðulágþrýstingi, svo sem sundl, meðan þeir taka Duodart. **Aukaverkanir**: Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með Duodart; hins vegar hefur verið sýnt fram á jafngildi Duodart og samsettrar meðferðar með dútasteríði og tamsúlósíni. SAMHLIÐA GJÖF DÚTASTERÍÐS OG TAMSÚLÓSÍNS. Eftirfarandi aukaverkanir sem rannsóknaraðili taldi lyfjatengdar hafa verið skráðar með tíðni sem er hærri en eða jöfn og 1% á fyrsta ári meðferðar (tíðni á fyrsta ári meðferðar)(tíðni á öðru ári meðferðar): getuleysi (6,5%)(1,1%), breytt (minnkuð) kynhvöt (5,2%)(0,4%), truflun á sáðláti (8,9%)(0,5%), einkenni í brjóstum (þ.m.t. brjóstastækkun og/eða eymsli í brjóstum) (2,0%)(0,9%), svimi (1,4%)(0,2%). EINLYFJAMEÐFERÐ MEÐ DÚTATERÍÐI. Tíðni á fyrsta ári meðferðar)(tíðni á öðru ári meðferðar): getuleysi (4,9%)(1,3%), breytt (minnkuð) kynhvöt (3,8%)(0,9%), truflun á sáðláti (1,6%)(0,3%), einkenni í brjóstum (þ.m.t. brjóstastækkun og/eða eymsli í brjóstum) (1,8%)(1,2%), svimi (0,6%)(0,1%). EINLYFJAMEÐFERÐ MEÐ TAMSÚLÓSÍNI. *Algengar (≥1/100 <1/10):* sundl, *Sjaldgæfar (≥1/1.000 <1/100):* hjartsláttarónot, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, þróttleysi, höfuðverkur, óeðlileg sáðlát, nefslímubólga, útbrot, kláði, ofsakláði, réttstöðu-lágþrýstingur. *Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 <1/1.000) Yfirlið, Ofsabjúgur Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), þ.m.t. einstök tilvik*: standpína. Við eftirlit eftir markaðssetningu hafa tilkynningar um IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), tegund þrengingar á sjáöldrum, við dreraðgerðir verið tengdar meðferð með alfa-1-blokkum, þ.m.t. tamsúlósíni. **Afgreiðslutilhögun:** lyfseðilsskylt, R, 0 **Pakkningar og verð:** 1. Nóv. 2010, 30 stk. 5.778 kr **Handhafi markaðsleyfis:** GlaxoSmithKline ehf., Þverholti 14 105 Reykjavík, 21. apríl 2010. Styttur SPC texti, nánari upplýsingar er að finna á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is

VALDOXAN (stytt samantekt á eiginleikum lyfs)

Heiti lyfs: Valdoxan 25 mg filmuhúðaðar töflur. ATC flokkun er N06AX22. **Virk innihaldsefni og styrkleikar:** Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af agómelatíni. **Lyfjaform:** Filmuhúðuð tafla **Ábendingar:** Meðferð við alvarlegum þunglyndistímabilum hjá fullorðnum. Valdoxan er ætlað fullorðnum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Ráðlagður skammtur er 25 mg einu sinni á dag, til inntöku áður er farið er að sofa á kvöldin. Eftir meðferð í tvær vikur, má auka skammtinn ef enginn bati hefur orðið, í 50 mg einu sinni á dag, þ.e. tvær 25 mg töflur, teknar saman áður en farið er að sofa á kvöldin. Gera skal lifrarpróf hjá öllum sjúklingum: þegar meðferð er hafin og síðan reglulega eftir um 6 vikur (lok bráðafasa), eftir um tólf og tuttugu og fjórar vikur (lok viðhaldsfasa) og síðan þegar klínískar vísbendingar gefa tilefni til Sjúklinga með þunglyndi skal meðhöndla í nægilega langan tíma, minnst 6 mánuði til að tryggja að þeir séu orðnir einkennalausir. Valdoxan töflur má taka með eða án fæðu. *Börn:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Valdoxan hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir *Aldraðir sjúklingar:* Ekki hefur verið sýnt greinilega fram á verkun hjá öldruðum (≥ 65 ára). Aðeins liggja fyrir takmörkuð klínísk gögn varðandi notkun Valdoxan hjá öldruðum sjúklingum ≥ 65 ára með alvarleg þunglyndistímabil. Því skal gæta varúðar við ávísun Valdoxan hjá þessum sjúklingum. *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:* Engin breyting hefur komið fram sem skiptir máli verður á lyfjahvörfum agómelatíns hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hins vegar liggja aðeins fyrir takmörkuð klínísk gögn varðandi notkun Valdoxan hjá þunglyndissjúklingum með alvarlega eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal gæta varúðar þegar Valdoxan er ávísað hjá þessum sjúklingum. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:* Ekki má nota Valdoxan hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi . Ekki er þörf á að lækka skammta smám saman þegar meðferð er hætt. Lyfjagjöf: Valdoxan töflur má taka með eða án matar. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Skert lifrarstarfsemi (t.d. skorpulifur eða virkur lifrarsjúkdómur). Samhliða notkun öflugs CYP1A2 hemils (t.d. flúvoxamíns, cípróflóxacíns). **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** *Notkun hjá börnum:*Ekki er mælt með notkun Valdoxan við meðferð gegn þunglyndi hjá sjúklingum yngri en 18 ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Valdoxan hjá þessum aldurshópi. Hegðun tengd sjálfsvígum og óvild kom oftar fyrir í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með öðrum þunglyndislyfjum en þeim sem fengu lyfleysu. *Notkun hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp:* Valdoxan skal ekki nota við alvarlegum þunglyndistímabilum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Valdoxan hjá þessum sjúklingum. Gæta skal varúðar við notkun Valdoxan hjá sjúklingum með sögu um oflæti eða ólmhug og skal notkun hætt ef einkenni oflætis koma fram hjá sjúklingi. Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígi (sjálfsvígstengd tilvik). Þessi hætta er fyrir hendi þar til umtalsverður bati á sér stað. Þar sem bati verður e.t.v. ekki á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, þarf að hafa náið eftirlit með sjúklingum þar til slíkur bati verður. Það er almenn klínísk reynsla að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu stigum batans. Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda hegðun og þeir sem hafa umtalsverðar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin, eiga frekar á hættu að fá sjálfsvígshugsanir eða gera tilraunir til sjálfsvígs og ætti að fylgjast mjög náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi fram á aukna hættu á sjálfsvígshegðun tengda þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára. Fylgjast skal náið með sjúklingum og sérstaklega þeim sem eru í verulegri áhættu, einkum í upphafi meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Vekja ætti athygli sjúklinga á nauðsyn þess að fylgjast með allri klínískri afturför, sjálfsvígshegðun eða hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita læknis samstundis ef þessi einkenni koma fram. Samhliða notkun öflugra CYP1A2 hemla er frábending. Gæta skal varúðar við ávísun Valdoxan samhliða miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. própranólóli, grepafloxacíni, enoxacíni) sem gæti leitt til aukinnar útsetningar agómelatíns. Hækkanir á transamínösum í sermi (> 3 sinnum eðlileg efri mörk) komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu Valdoxan, einkum við 50 mg . Þegar notkun Valdoxan var hætt hjá þessum sjúklingum, fóru transamínasar í sermi yfirleitt aftur niður í eðlileg mörk. Gera skal lifrarpróf hjá öllum sjúklingum: þegar meðferð er hafin og síðan reglulega eftir um 6 vikur (lok bráðafasa), eftir um tólf og tuttugu og fjórar vikur (lok viðhaldsfasa) og síðan þegar klínískar vísbendingar gefa tilefni til. Endurtaka skal lifrarpróf innan 48 klst. hjá öllum sjúklingum sem hafa hækkaða transamínasa í sermi. Hætta skal meðferð ef hækkunin á transamínösunum í sermi fer yfir 3x eðlileg efri mörk og gera lifrarpróf reglulega þar til transamínasar í sermi hafa náð aftur eðlilegum mörkum. Ef sjúklingur fær einkenni er benda til skerðingar á lifrarstarfsemi skal gera lifrarpróf. Ákvörðun hvort halda eigi áfram meðferð með Valdoxan hjá sjúklingum skal byggð á klínísku mati á væntanlegum rannsóknaniðurstöðum. Ef gula kemur fram skal hætta meðferð. Gæta skal varúðar þegar Valdoxan er gefið sjúklingum sem neyta áfengis í verulegu mæli eða sem eru í meðferð með lyfjum sem tengjast hættu á lifrarskaða. Valdoxan inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** *Milliverkanir sem hugsanlega hafa áhrif á agómelatín:* Agómelatín er umbrotið aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 1A2 (CYP1A2) (90%) og CYP2C9/19 (10%). Lyf sem hafa milliverkanir við þessi ísóensím gætu skert eða aukið aðgengi agómelatíns. Því má ekki nota Valdoxan samhliða öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. flúvoxamíni, cípróflóxacíni). Samhliða notkun agómelatíns og östrógena (miðlungi öflugugra CYP1A2 hemla) leiðir til þess að útsetning fyrir agómelatíni eykst margfalt. Þó að engin sérstök öryggisvísbending hafi komið fram hjá 800 sjúklingum sem fengu meðferð samhliða östrógen notkun, skal gæta varúðar við ávísun agómelatíns samhliða öðrum miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. própranólóli, grepafloxacíni, enoxacíni) þar til meiri reynsla liggur fyrir. . *Áfengi:* Samhliða notkun Valdoxan og áfengis er ekki ráðlögð. *Rafstuðsmeðferð:* Klíniskar afleiðingar af raflostsmeðferð samhliða Valdoxan notkun eru taldar ólíklegar. *Börn:* Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** *Frjósemi:* Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á frjósemi. *Meðganga:* Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á fósturþroska eða þroska um og eftir fæðingu Ekki liggja fyrir neinar klíniskar upplýsingar um notkun agómelatíns á meðgöngu. Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað þunguðum konum. *Brjóstagjöf:* Ekki er vitað hvort agómelatín er skilið út í brjóstamjólk hjá konum. Agómelatín eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Hugsanleg áhrif agómelatíns á brjóstmylking liggja ekki fyrir. Ef meðferð með Valdoxan er talin nauðsynleg ætti að hætta brjóstagjöf. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Þar sem svimi og svefnhöfgi eru algengar aukaverkanir ætti hins vegar að vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum á hæfni þeirra til að aka bifreið eða stjórna vélum. **Aukaverkanir :**Yfir 3.900 þunglyndissjúklingar hafa fengið Valdoxan í klínískum rannsóknum. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar og komu fram á fyrstu tveimur vikum með-

ferðar. Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði og svimi. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt skammvinnar og leiddu almennt ekki til þess að meðferð var hætt. Þunglyndir sjúklingar hafa fjölda einkenna er tengjast sjúkdómnum sjálfum. Það er því stundum erfitt að staðfesta hvaða einkennum sjúkdómurinn er að valda og hvaða einkenni eru vegna meðferðar með Valdoxan. Aukaverkanir eru skráðar hér á eftir með notkun eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (≤1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðnin hefur ekki verið leiðrétt miðað við lyfleysu. *Taugakerfi:*Algengar: höfuðverkur, svimi, svefnhöfgi, svefnleysi, mígreni, Sjaldgæfar: náladofi. *Geðræn vandamál:* Algengar: kvíði. Tíðni ekki þekkt: Sjálfsvígshugsanir eða hegðun, æsingur (reynsla eftir markaðssetningu). *Augu:*Sjaldgæfar: þokusýn. *Meltingarfæri:*Algengar: ógleði, niðurgangur, hægðatregða, verkir ofarlega í kvið. *Húð og undirhúð:* Algengar: ofsviti. Sjaldgæfar: exem. Mjög sjaldgæfar: útbrot er líkjast roðaþoti. *Stoðkerfi og stoðvefur:*Algengar: bakverkir. *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:*Algengar: þreyta. *Lifur og gall:*Algengar: hækkanir (> 3 sinnum eðlileg efri mörk) á ALAT og/eða ASAT (þ.e. 1,1% hjá agómelatíni 25/50 mg samanborið við 0,7% hjá lyfleysu). Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga.**Of skömmtun:** Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun agómelatíns. Reynsla af agómelatíni í of stórum skömmtum hefur bent til takmarkaðra einkenna, m.a. syfju og uppmagálsverkja. Einn einstaklingur sem tók 2450 mg af agómelatíni náði sér af sjálfsdáðum án óeðlilegra einkenna frá hjarta og æðakerfi eða annarra óeðlilegra líffræðilegra afleiðinga. Engin sértæk mótefni er þekkt gegn agómelatíni. Meðferð ofskömmtunar felst í meðferð við klínískum einkennum og reglulegu eftirliti. Mælt er með eftirfylgni í sérhæfðu umhverfi. **Markaðsleyfishafi:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, F-92200 Neuilly-sur-Seine, Frakkland. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 26. ágúst 2010. **Pakkningar og verð:** Hámarkssmásöluverð í janúar 2011 er: 25mg x 28stk kr. 10.530; 25mg x 84stk kr. 28.845. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka**: R,0. Nánari upplýsingar eru á http://www.serlyfjaskra.is.



Ábendingar: Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum. Prolia dregur marktækt úr hættu á samfallsbrotum í hryggjarliðum, öðrum beinbrotum og mjaðmarbrotum. Meðferð við beintapi í tengslum við hormónabælingu hjá karlmönnum með blöðruhálskirtils krabbamein sem eru í aukinni hættu á beinbrotum. Hjá karlmönnum með blöðruhálskirtils krabbamein sem fá hormónabælandi meðferð dregur Prolia marktækt úr hættu á samfallsbrotum í hryggjarliðum. **Skammtar:** 60 mg/ml S.C. 6. hvern mánuð. Engin skammtaaðlögun við skerta nýrnastarfsemi. Skal ekki notað hjá sjúklingum < 18 ára. **Frábendingar:** Blóðkalsíumlækkun, ofnæmi fyrir innihaldsefnunum. **Varúðarreglur:** Allir sjúklingar skulu fá uppbótarmeðferð með kalsíum og D vítamíni. Sjúklinga sem eiga blóðkalsíumlækkun frekar á hættu skal rannsaka nánar og leiðrétta ástandið fyrir meðferð með Prolia. Sjúklingar sem fá einkenni húðsýkingar skulu leita læknis. Beindrep í kjálka hefur mjög sjaldan komið fram, þó aðallega við notkun hærri skammta en ráðlagðir eru (hjá krabbameinssjúklingum). Nálarhlíf inniheldur latexafleiðu, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol eiga ekki að fá Prolia. **Milliverkanir:** Engar upplýsingar. **Meðganga og brjóstagjöf:** Skal ekki nota á meðgöngu. Hjá konum með barn á brjósti skal meta kosti og galla. **Aukaverkanir:** Sýkingar, t.d. í þvagfærum og öndunarfærum. Settaugarbólga. Ský á augasteini. Hægðatregða. Útbrot og exem. Verkir í útlimum. Blóðkalsíumlækkun (örsjaldan). Samantekt á eiginleikum lyfs í heild fæst hjá GlaxoSmithKline ehf.

Pakkningar og verð nóvember 2010

ATC flokkur: M05BX04, Prolia 60 mg/ml, áfyllt sprauta verð kr. 52.194

Vörunúmer: 08 58 04. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: 0.

Heimildir 1: Sérlyfjaskrá www.serlyfjaskra.is

AMGEN®

Amgen AB,
Vistor hf.
Hörgatún 2
210 Garðabær

gsk GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Þverholt 14
105 Reykjavík
www.gsk.is

© 2009 Amgen, Zug, Switzerland.
All rights reserved.

DMB-DNK-AMG-6-2010



Ljósmyndir lækna

Páll Ásmundsson

pallas@simnet.is

Kaldbakshorn (508 m) er ábúðarmikið fjall sem snýr snarbröttum hamravegg að sjó sunnan Kaldbaksvíkur, allgóðan spöl norðan Bjarnarfjarðar á Ströndum. Fjallið norðan víkurinnar heitir raunar Kaldbakur. Tvö býli, Kleifar og Kaldbakur, voru í víkinni en eru nú í eyði. Framantil í Kaldbakshorni er lóðrétt gjá, Svansgjá, sem heitin mun eftir Svani á Svanshóli í Bjarnarfirði, fjölkunnugum manni sem uppi var á þjóðveldisöld. Hann kemur við sögu í Njálu en hann var móðurbróðir Hallgerðar langbrókar og faldi Þjóstólf fóstra hennar er hann hafði drepið Þorvald, fyrsta mann hennar. Launsonur Svans, Brynjólfur rósti, drap Atla, húskarl Bergþóru á Bergþórshvoli. Sagt er að Svanur gengi dauður í Svansgjá og væri þar vel fagnað.

Myndin er tekin í júlí 2003 á mína fyrstu stafrænu vél: JVC GCS5 sem var 1.2 megapixlar.

75 og 150 mg, 98 stk.
nú með greiðsluþátttöku
án lyfjaskírteinis

Bjart framundan



Venlafaxin Actavis – *37.5, 75 og 150 mg*

– Öflugt þunglyndislyf

actavis
hagur í heilsu

Sérlyfjatexti á bls. 126

HVÍTA HÚSIÐ / SÍA / ACTAVIS 016052

Framfaraskref í meðferð við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli (BPH)



Duodart, eitt hylki á dag býður upp á skjótan, framúrskarandi góðan og viðvarandi bata einkenna*, þar sem marktækt dregur úr líkum á bráðri þvagteppu og skurðaðgerðum tengdum BPH samanborið við tamsúlósín† [1,2]

NÝTT **DUODART®**
(dútasteríð/tamsúlósín HCl) hylki
Finndu muninn

Ráðlagður skammtur af Duodart er eitt hylki (0,5 mg/0,4 mg) til inntöku u.þ.b. 30 mínútum eftir sömu máltíðina á hverjum degi. Hylkin skal gleypa heil og hvorki tyggja þau né opna.

* Samanborið við einlyfjameðferð með dútasteríði eða tamsúlósíni
† Enginn marktækur munur var milli samsettrar meðferðar og dútasteríð einlyfjameðferðar (RRR 19.6%, p=0.18)

References:
1. Duodart, samantekt á eiginleikum lyfs, 2010.
2. Roehrborn CG *et al. Eur Urol* 2010; **57**: 123-131.

Sérlyfjatexti á bls. 127

gsk GlaxoSmithKline