Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL



www.laeknabladid.is

3/2011

97. árgangur: 133-204

Gjörbreytt hugsun í astmameðferð!

Nú þurfa sjúklingar með astma aðeins eitt lyf - bæði sem viðhaldsmeðferð og við bráðaeinkennum*)

*) **Á aðeins við ef lyfið heitir Symbicort**

AstraZeneca

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

SMART

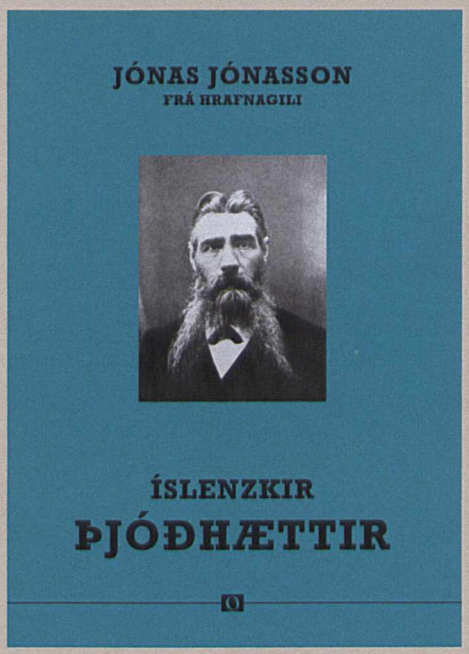
Symbicort SMART® = Symbicort Maintenance And Reliever Therapy



Symbicort®
budesonide/formoterol

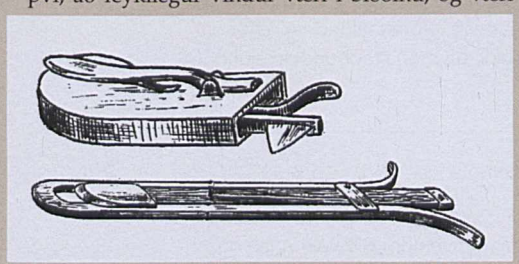
Sérlyfjatexti á bls. 200

Heilsufar og lækningar á 19. öld



Nýlega kom út undirstöðuritið *Íslenzkir þjóðhættir* eftir sr. Jónas á Hrafnagili (1856-1918), ljósprentuð eftir fyrstu útgáfu hennar frá árinu 1934. Jónas var mikilvirkur rithöfundur, þýðandi og kennari, og brautryðjandi í þjóðháttasöfnun. Faðir hann fékkst við læknisstörf og margir afkomendur Jónasar eru læknar. Höfundurinn dregur upp einstaka aldarfarslýsingu á sambúð lands og þjóðar; um daglegt líf, sveitastörf, veðurfar, húsakost og fleira. Hér eru nokkur brot úr kaflanum um heilsufar og lækningar sem er mögnuð lesning og mikil forneskja.

Ef einhver veiktist snögglega, var ekki annað hendi nær en annað af tvennu: *taka sjúklingi blóð* eða láta hann svitna duglega. Víðast var til blóðtökumaður í hverri sókn og stundum fleiri en einn, og voru þeir ævinlega til með bíldinn, hvenær sem kallað var, og það þó að blóðtakan ætti alls ekki við eða væri jafnvel banatilræði við sjúklinginn. - Alls mátti taka blóð á 53 stöðum, og átti sinn blóðtökustaðurinn við hvern kvilla. Flestir voru þó blóðtökustaðirnir á höfðinu, olnbogabótinni og innan á skóleistinum. - Ef blóðið gaus mjög ákaft úr beninni, trúði fólk því, að feykilegur vindur væri í blóðinu, og væri lífsnauðsynlegt heilsunnar vegna að hleypa honum út.



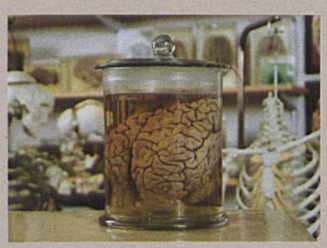
Bíldur. Teikning Tryggvi Magnússon

Við *mæði* er ágætt að eta tóulungu. - *Gula* var læknuð með mörgu móti. Algengasta ráðið hefir verið að éta marflær, soðnar í mjólk, en annars var tíðara að minnsta kosti sunnanlands allt fram undir þetta og er ef til vill enn, að éta þær lifandi, tvær eða þrjár í grautarspæni einu sinni á dag; áttu þær þá að skríða úr maganum út í lifrina og eta það spillta burt. - Við *galdri* skal maður ganga undir eins út að morgni og kasta af sér vatni og sjúga ögn af því upp í nasir sér; þá grandar manni enginn galdur þann daginn. - Ef allt þrýtur, dugir það í lengstu lög að færa mann konunnar eða barnsföðurinn úr skyrtunni og færa konuna í hana. Þá fæðist barnið fyrirstöðulaust.

Jónas þýddi gamanleikinn *Ævintýri á gönguför* eftir Hostrup sem sýndur var í Reykjavík 1882. Úr hans penna lifir enn söngtextinn úr leikritinu: Og ég vil fá mér kærustu sem allra -, allra fyrst,/ en ekki verður gott að finna hana.

LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS

Á sýningu sinni í Listasafni ASÍ á síðasta ári, Fyrirmyndir, sýndi listakonan **Ólöf Nordal** (f. 1961) nokkrar ljósmyndir, þar á meðal þessa sem sjá má á forsíðu *Læknablaðsins*. Munu glöggir lesendur ef til vill kannast við fyrirmyndina. Í frásögn um tilurð verksins rifjar Ólöf upp þá tröllatrú sem barnshugurinn hefur á framtíðinni. Sem barn sá hún fyrir sér að í framtíðinni myndu læknavísindin geta beintengst heila látins fólks rétt eins og harðan disk. Á sínum tíma var talað um að heili Einars Benediktssonar hefði verið varðveittur til rannsókna þar sem um stórmenni hefði verið að ræða. Í þá tíð voru uppi kenningar um að gáfnafar og göfgi fælist í líkamlegum burðum. Hin unga Ólöf sá fyrir sér að einhvern tíma hlyti tæknin að geta opnað aðgang að hinu varðveitta líffæri og þannig myndi skáldskapur og fleyg orð geta streymt fram á ný úr hugmyndabrunni listamannsins, sem lagður var til hvílu í þjóðargrafreit á Þingvöllum. Þegar listakonan fór að grafast fyrir um söguna fannst þó hvorki tangur né tetur af heilanum og enginn kannast við að hann hafi verið varðveittur, þrátt fyrir heimildir og sögur þar um. Ólöfu var aftur á móti



sýndur heili ónefnds einstaklings sem varðveittur hefur verið til kennslu í Læknagarði. Mynd sú sem er á forsíðu *Læknablaðsins* að þessu sinni er af téðu líffærasýni og ber heitið **Líffærasafn - Heili, 2010**. Verkið er í hópi með öðrum sem Ólöf hefur unnið á undanförnum árum og kallar upp á ensku „Iceland Specimen Collection". Undir því samheiti hefur hún gert fjölbreytt ljósmyndaverk sem sýna eins yfirskriftin gefur til kynna sérislensk sýnidæmi. Þetta eru eins konar táknmyndir sem byggja á kunnuglegum sögum en opna þær fyrir nýrri túlkun í samtímanum. Þannig er myndin af heila í formalíni tilvísun í gamla munnmælasögu sem ekki hefur fengist sönnuð en Ólöf leikur sér að því að vekja hana aftur til lífsins. Af öðrum sýnidæmum Ólafar má nefna ljósmyndir af uppstoppuðum dýrum sem stillt er upp úti í náttúrunni eins og þau væru þar lifandi komin. Þannig vísar Ólöf í það líf sem þarf sífellt að blása í þjóðlegan arf til að forða menningunni frá stöðnun.

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

Frágangur fræðilegra greina

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

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

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

Töflur og myndir skulu vera bæði á ensku og íslensku.

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

Eftir lokafrágang berist allar greinar á tölvutæku formi með útprenti.

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

Umræðuhluti

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

RITSTJÓRNARGREINAR



Alexander Smárason 139

Stöndum vörð um barneignaþjónustu

Árin 1972-2009 fækkaði fæðingastöðum úr 25 í átta en fæðingum á Landspítala fjölgaði úr 1476 í 3500. Árið 2009 komu 446 börn í heiminn á Akureyri, 54 á Ísafirði, 82 í Neskaupsstað og 40 í Vestmannaeyjum. Á Sauðárkróki voru 15 fæðingar og 4 á Höfn. Heimafæðingar voru 86.



Jón Gunnlaugur Jónasson 141

Áður dauðadómur – nú sjúkdómur

Margar rannsóknir hafa sýnt að lífshorfur krabbameinssjúklinga hér á landi eru með því besta sem gerist í heiminum. Það má þakka góðu aðgengi almennings að hágæðaheilbrigðiskerfi þar sem brugðist er við án tafa. Við Íslendingar verðum að standa vörð um kerfi sem skilað hefur þessum góða árangri.

FRÆÐIGREINAR

Andri Wilberg Orrason, Bjarni A. Agnarsson, Guðmundur Geirsson, Helgi H. Helgason, Tómas Guðbjartsson 143

Krabbamein í eistum á Íslandi 2000-2009: Nýgengi og lífshorfur

Nýgengi eistnakrabbameins á Íslandi er í meðallagi miðað við nágrannalönd og hefur haldist tiltölulega stöðugt síðustu tvo áratugi. Hlutfall sjúklinga með staðbundinn sjúkdóm hefur lítið breyst og stærð æxlanna sömuleiðis.

Ylfa Rún Óladóttir, Sigurður Kristjánsson, Michael Clausen 151

Bráð berkjungabólga – yfirlitsgrein

Sjúkdómurinn er mjög algengur meðal ungra barna, oftast af völdum RS-veirunnar, og veldur bólgu og þrengingu á smáum berkjum, öndunarerfiðleikum og teppu. Greining byggist á einkennum, en rannsóknir koma að litlu gagni. Meðferðin er fyrst og fremst stuðningur, lyf hafa lítil áhrif. Horfur eru góðar og flest börn jafna sig að fullu.

Magnús Jóhannsson, Þórunn Anna Karlsdóttir, *Engilbert Sigurðsson* 159

Aftur til fortíðar. Sjúkratilfelli og yfirlit um afturvirkt minnisleysi

Þekkt en sjaldgæf er minnisröskun þar sem mörg ár hverfa úr minni. Hér er rakin þekking manna á afturvirkum minnistruflunum og jafnframt lýst reynslu þrítugrar konu af óvanalegu löngu afturvirku minnisleysi. Hún hvarf 12 ár aftur á bak í tilveru sinni eftir skyndilegt minnisleysi.

Bergrós K. Jóhannesdóttir, Sólveig Helgadóttir, Felix Valsson, Maríanna Garðarsdóttir, Tómas Guðbjartsson 165

Tilfelli mánaðarins

Jóhannes F. Skaftason, Jakob Kristinsson, *Þorkell Jóhannesson* 169

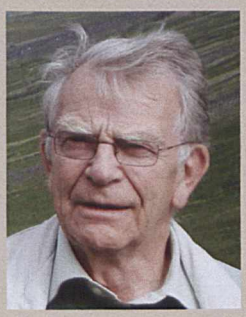
Brot úr sögu stungulyfja. Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna. Seinni hluti: Stungulyf á Íslandi

Hefðbundin markaðslögmál gilda ekki nema að litlu leyti á lyfjamarkaði. Sá sem ávísar lyfjum þarf ekki að greiða þau, og sá sem notar lyfin greiðir þau að hluta (30-40%), en ríkið meirihlutann. Því er illskiljanlegt að ríkissjóður skyldi einkavæða Lyfjaverslun ríkisins og flytja alla framleiðslu á stungulyfjum sem teljast samheitalyf á hendur eins framleiðanda, Actavis.

UMRÆÐA OG FRÉTTIR













175 **Úr penna stjórnarmanna LÍ. Kerfið er gott, merkilegt nokk**
Orri Þór Ormarsson

176 **Kynjalækningar snúast ekki bara um konur – segir Karin Schenk-Gustafson**
Hávar Sigurjónsson

178 **Hefðbundið íslenskt uppeldi – rætt við Jónínu Einarsdóttur mannfræðing**
Hávar Sigurjónsson

180 **Börn með ADHD eru fórnarlömb fordóma – segja barna- og unglingageðlæknar**
Hávar Sigurjónsson

182 **Kennsla er ekki sama og nám – segir Kristján Erlendsson**
Hávar Sigurjónsson

184 **Lækningar í dreifbýli á fallanda fæti**
Sigurbjörn Sveinsson

186 **Starfsánægja lækna á Landspítala í lágmarki**
Hávar Sigurjónsson

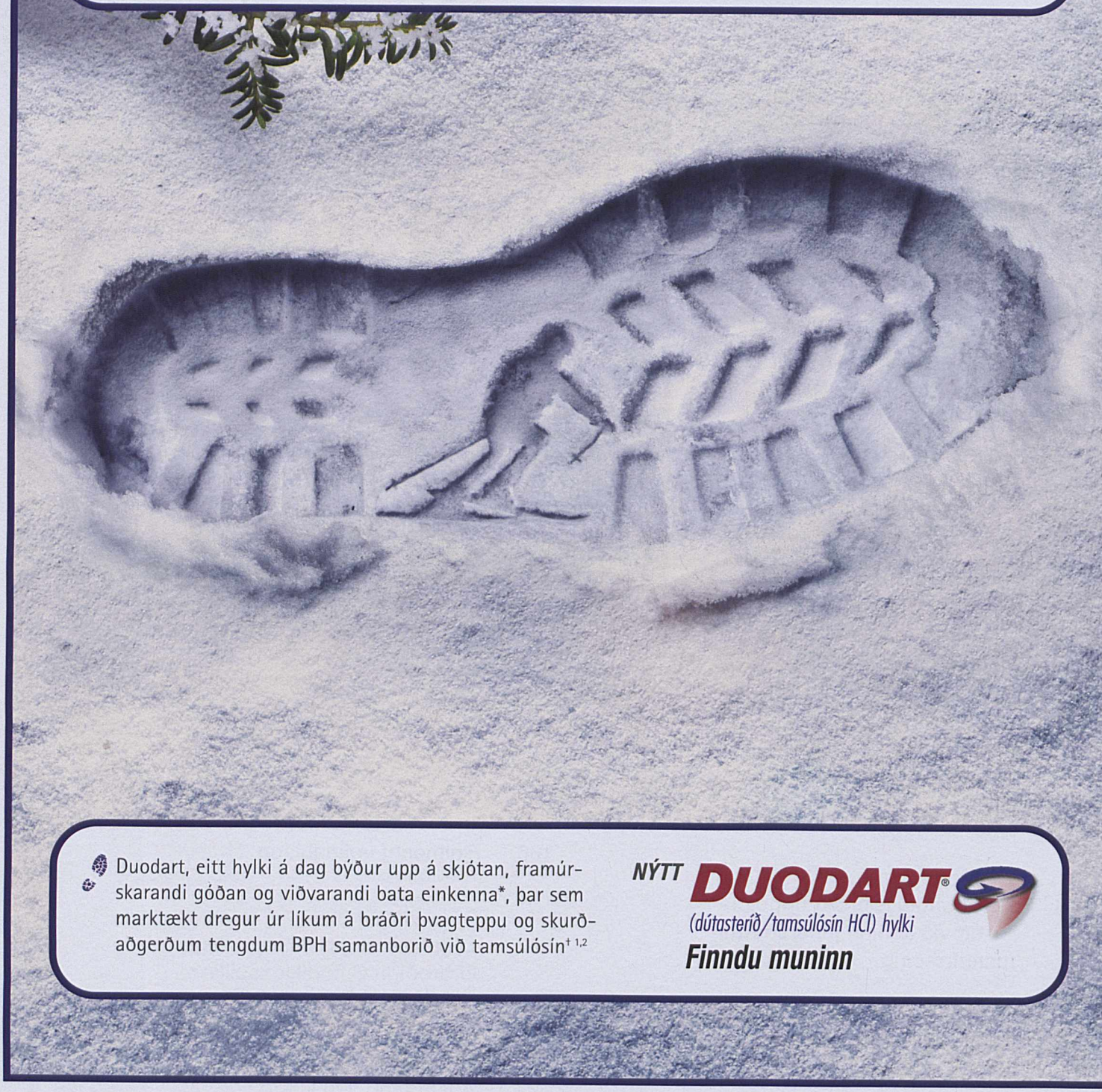
186 **Fjölmennt læknahlaup**
Hávar Sigurjónsson

187 **Lyfjaspurningin: Má sjúklingur með lifrarbólgu C fá díkloxacillín?**
Elín I. Jacobsen, Einar S. Björnsson

188 **Hughrif í ferð öldungadeildar um Austurland 2009**
Hörður Þorleifsson

202 **Ljósmyndir lækna**
H. Þorgils Sigurðsson

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®**
(dútasterið/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. 200

GlaxoSmithKline

Stöndum vörð um barneignaþjónustu



Alexander Kr. Smárason
alexanders@fsa.is

Höfundur er fæðingalæknir á kvennadeild Sjúkrahússins á Akureyri og dósent við heilbrigðisvísindastofnun Háskólans á Akureyri.

Á síðustu Læknadögum var haldið málþingið: „Hvernig verður þjónustan við fæðandi konur á Íslandi í framtíðinni"? Fjallað var um breytingar á fæðingaþjónustu á síðustu áratugum og framtíðina í ljósi þróunar og krafna um sparnað í heilbrigðiskerfinu. Ný skýrsla Ljósmæðrafélagsins[1] var kynnt, en í henni er yfirlit yfir grunnþætti barneignaþjónustunnar; meðgönguvernd, fæðingahjálp og sængurlegu í heilbrigðisumdæmum landsins, og spáð í framtíðina. Gildi meðgönguverndar fyrir allar konur er óumdeilanlegt og heimaþjónusta ljósmæðra í sængurlegu hefur reynst vel. Skýrslan er mikilvægt innlegg fyrir ákvarðanatöku um úrbætur í framtíð.

Í nýjustu skýrslu frá Fæðingaskráningunni[2] kemur fram að árið 2009 fæddust 5015 börn. Flestar fæðingar þar á undan voru 1960 en þá fæddust 4979 börn. Á þessum 50 árum hefur frjósemi fallið úr 4,2 í 2,1 börn á konu. Burðarmálsdauði sem er nú aðeins 1/8 af því sem hann var, eða þrjú dáin börn af 1000 fæddum (2006-2010, >28 vikur), hefur aldrei verið lægri og ber vitni um góða heilbrigðisþjónustu. Á árunum 1972 til 2009 fækkaði fæðingastöðum úr 25 í átta en fæðingum á Landspítala fjölgaði úr 1476 í 3500. Fyrir utan suðvesturhornið og Akureyri (446) stóðu eftir útverðirnir á Ísafirði (54), í Neskaupsstað (82) og Vestmannaeyjum (40) með opnar skurðstofur og síðan voru ljósmæðrafæðingar á Sauðárkróki (15) og Höfn (4). Heimafæðingar sem höfðu nær lagst af um 1990, voru 86, álíka margar og fyrir 40 árum.

Merkur áfangi náðist árið 2007 þegar landlæknir gaf út leiðbeiningar um val á fæðingarstað.[3] Þar eru skilgreind þjónustustig og hvað eigi að vera til staðar miðað við áhættuþætti barnshafandi konu. Í samræmi við leiðbeiningarnar er allnokkrum konum nú ráðlagt að fæða á Akureyri eða í Reykjavík þar sem eru barna- og fæðingalæknar.

Ákvarðanir um lækkað þjónustustig vegna sparnaðar, eins og lokun skurðstofu á Selfossi og í Keflavík á síðasta ári, verða að vera faglegar og út frá landfræðilegum aðstæðum eins og vetrarveðrum á Hellisheiðinni. Ef þjónusta verður einnig skert á útvarðarstöðunum mun það valda miklu óöryggi þungaðra kvenna á stórum landsvæðum og enn fleiri en áður yrðu að fara að heiman frá fjölskyldum sínum þegar líður að fæðingu. Slíkt mundi eflaust leiða til enn meiri röskunar á búsetu í landinu. Það er því mjög mikilvægt að halda áfram fæðingum á þessum stöðum en til þess þarf fjármagn og fagfólk. Þarna sinna ljósmæður ásamt skurðlæknum fæðingahjálp en búast má við að með aukinni sérhæfingu verði enn erfiðara að fá þá til að sinna fæðingahjálp. Æskilegast væri að fæðingalæknum fjölgaði svo að þeir væru tiltækir á öllum fæðingastöðum.

Í leiðbeiningum landlæknis er lögð áhersla á upplýst val tilvonandi móður. Til þess verður hún að þekkja þjónustustigið en ekki síður þarf hún upplýsingar um útkomu fæðinga á viðkomandi stað, til dæmis hverjar líkurnar eru á að frumbyrja sem er að eignast sitt fyrsta barn og er í sjálfkrafa sótt fæði eðlilega. Fagrýni á fæðingum eins og sjá má í skýrslu fæðingaskráningarinnar ætti að vera hjálpleg við þessa ákvarðanatöku. Virk fagrýni er einnig nauðsyn með fjölgandi heimafæðingum.

Lögð er áhersla á að fæðingastaður eigi greiðan aðgang að öðrum fæðingastað á viðeigandi hærra þjónustustigi og til þess þarf sjúkraflutninga. Þegar vegalengdir eru miklar verður oft að nota flugvélar í stað sjúkrabifreiða sem annars eru alltaf fyrsti kostur. Vegna faglegra og landfræðilegra aðstæðna er sjúkraflug rekið frá Akureyri. Árlega eru um 25 flug með þungaðar konur, oftast vegna þess að talið er að yfirvofandi sé fyrirburafæðing og 12-15 vegna veikra nýbura (1/5 frá Grænlandi). Hvort tveggja kallar á flókna ákvarðanatöku og skipulagningu. Við sem stöndum að sjúkraflugi frá Akureyri erum stolt af leiðbeiningum sem sérfræðingar á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri og Landspítala sömdu og birtu árið 2006[4] og teljum að þær hafi stuðlað að markvissari sjúkraflutningum. Til þess að flutningstími sé sem stystur er lífsnauðsynlegt að flugvöllurinn í Reykjavík verði áfram sem næst sjúkrahúsi allra landsmanna.

Protect maternity services in Iceland

Obstetrician at the Department of Obstetrics, Akureyri Hospital and senior lecturer at the Institution of Health Science Research, University of Akureyri

Heimildir

1. Barneignarþjónusta á Íslandi 2010 – uppbygging og framtíðarsýn á breytingatímum. Ljósmæðrafélag Íslands 2010.
2. Skýrsla frá fæðingaskráningunni fyrir árið 2009. Ritstj: Bjarnadóttir RI, Garðarsdóttir G, Smárason AK, Pálsson G. Kvennasvið og barnasvið, Landspítala 2010.
3. Leiðbeiningar um val á fæðingarstað. Landlæknisembættið 2007.
4. Verklagsleiðbeiningar um flutning þungaðra kvenna og nýbura / ungra barna með sjúkraflugi. www.sjukraflug.is.





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.191

Áður dauðadómur – nú sjúkdómur



Jón Gunnlaugur Jónasson

jongj@krabb.is

Höfundur er yfirlæknir á Krabbameinsskrá Íslands, læknir á rannsóknarstofu í meinafræði, Landspítala og prófessor við læknadeild Háskóla Íslands.

Einn af fyrrverandi forystumönnum Krabbameinsfélags Íslands sagði að þegar hann var að nema læknisfræði fyrir nokkrum áratugum hefði verið litið á krabbamein sem dauðadóm, en nú væri frekar litið á það sem sjúkdóm. Þessi ágæti maður hafði mikið til síns máls. Möguleikar á greiningu og meðferð hafa gjörbreyst á undanförnum áratugum.

Við upphaf skráningar krabbameina á vegum Krabbameinsskrár Krabbameinsfélags Íslands, um miðjan sjötta áratuginn, greindust rúmlega 300 mein árlega en nú greinast tæplega 1400 ný tilfelli árlega. Þetta er mikil aukning á tiltölulega skömmum tíma. Þetta skýrist að miklu leyti af því að hlutfall eldra fólks hefur aukist, en krabbamein er mun algengara í þeim hópi. Krabbameinsskráin hefur möguleika á að leiðrétta fyrir fólksfjölgun og breyttri aldurssamsetningu þjóðarinnar. Þegar slíkt hefur verið gert sýnir sig að áhætta hvers einstaklings á því að greinast með krabbamein nú er samt meiri en var fyrir tæplega hálfri öld og er raunveruleg áhættuaukning um 1-2% á ári. Áður fyrr var oft vandkvæðum bundið að greina illkynja æxli, meðal annars vegna skorts á greiningaraðferðum. Á síðustu áratugum hefur bæði myndgreiningarrannsóknum og speglunarmöguleikum fleygt fram og ýmiss konar skurðtæknileg inngrip til þess að taka frumusýni og vefjasýni orðið möguleg. Þetta allt hefur gert það að verkum að mun auðveldara og áreiðanlegra er að greina illkynja sjúkdóma en á árum áður. Þetta er að hluta til skýringin á fjölgun tilfella krabbameina.

Hlutfall sjúklinga sem lifir í fimm ár eða lengur eftir greiningu krabbameins hefur gjörbreyst á þessu tímabili og hækkað úr um 30% í um 60%, að teknu tilliti til aldurs og greiningarárs. Þessar bættu lífshorfur skýrast af ýmsu. Meinin greinast gjarnan á lægri stigum en áður og eru því læknanlegri, aukin árvekni leiðir til þess að fleiri mein greinast snemma og sum þeirra hefðu mögulega aldrei gert vart við sig og ekki haft áhrif á lífshorfur. Einnig kemur til bætt meðferð þeirra sem greinast, bæði hvað varðar skurðlækningar, geislameðferð og lyfjameðferð. En þess ber að geta að krabbamein eru margir ólíkir sjúkdómar og horfur afar mismunandi eftir meinum.

Krabbameinsfélag Íslands minnist 60 ára afmælis síns á þessu ári. Í marsmánuði stendur félagið fyrir árvekniátakinu *„Karlmenn og krabbamein“*, eins og síðastliðin ár. Árlega greinast yfir 700 karlar með krabbamein. Algengasta krabbamein þeirra er blöðruhálskirtilskrabbamein. Í öðru sæti er krabbamein í lungum, þá krabbamein í ristli og endaþarmi og því næst er krabbamein í þvagvegum. Þriðji hver karlmaður greinist með krabbamein einhvern tíma á lífsleiðinni og nú eru um 5000 karlmenn á lífi eftir krabbameinsgreiningu og margir þeirra eru læknaðir.

Í þessu tölublaði *Læknablaðsins* birtist grein um krabbamein í eistum, en þau eru algengustu æxli hjá karlmönnum milli 25 og 50 ára. Á undanförnum áratugum hefur orðið bylting í meðferð þessa sjúkdóms og fáheyrt er nú orðið að menn deyi af völdum hans.

Skimun fyrir krabbameinum hjá körlum á Íslandi hefur enn ekki hafist og eru ýmsar ástæður fyrir því. Mæling á PSA-blóðgildi, sem mögulega væri unnt að nota við leit að krabbameini í blöðruhálskirtli, er ekki nægilega gott próf hvað varðar næmi og áreiðanleika og greinir ekki vel milli þeirra sem þurfa að fá krabbameinsmeðferð og hinna sem væru betur settir án meðferðar. Því er ekki mælt með PSA-mælingu til skimunar. Hins vegar er til skimunarpróf við leit að ristilkrabbameini sem mælt er með að nota og byggist á því að leita að blóði í hægðum. Mikilvægt er að skimun fyrir ristilkrabbameini hefjist sem fyrst.

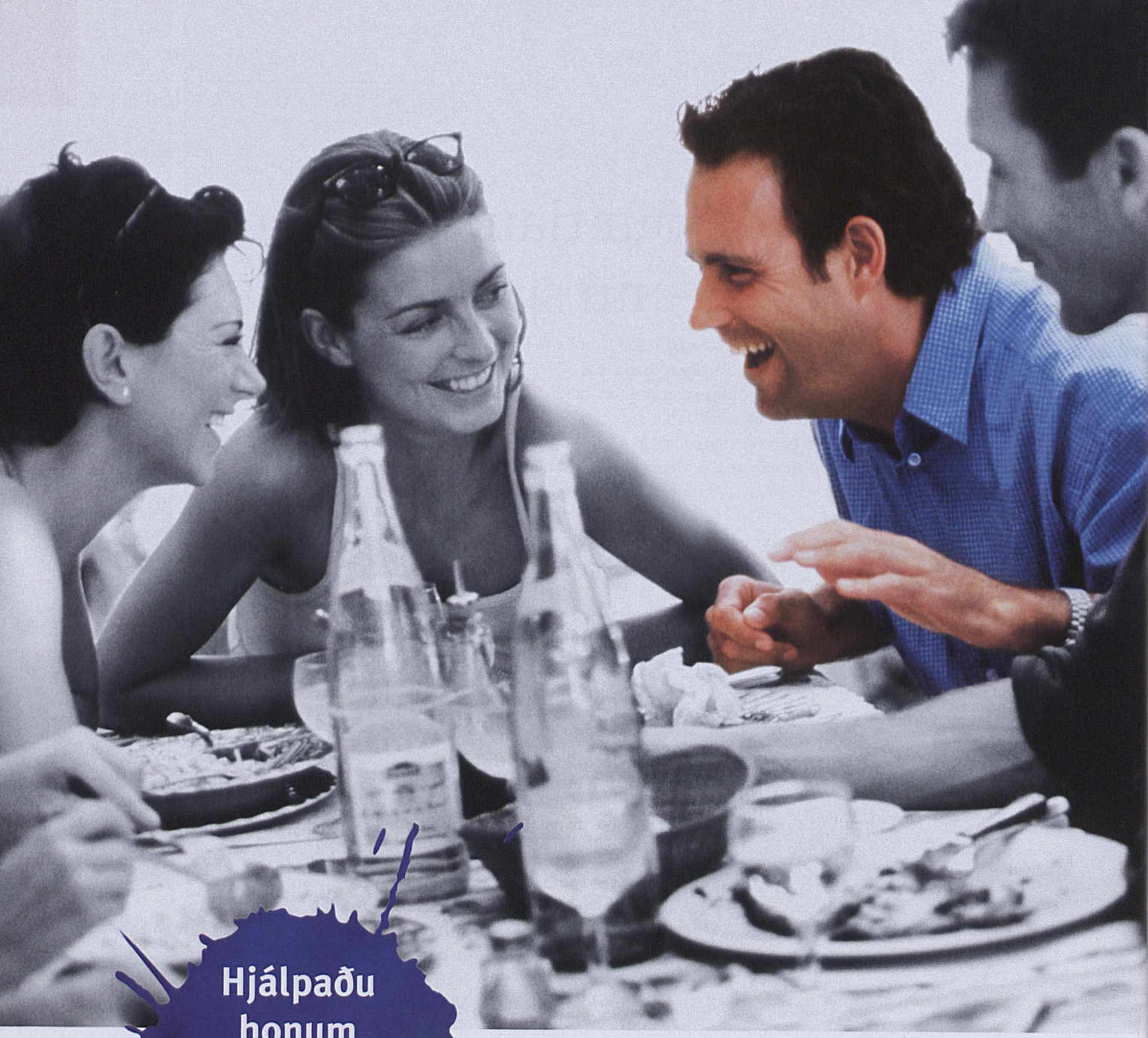
Engu að síður skiptir miklu máli að karlar haldi árvekni sinni gagnvart einkennum og hugi að viðurkenndum forvörnum. Lungnakrabbameinsfaraldur síðustu aldar er í mikilli rénun vegna þess hve dregið hefur úr reykingum. Árið 1967 reyktu um 60% íslenskra karla en nú er hlutfallið komið niður fyrir 20%. Auk þess að forðast reykingar er líklegt að hægt sé að draga úr krabbameinsáhættu með því að lifa heilbrigðu lífi almennt, gæta hófsemi og fjölbreytni í matarvenjum og hreyfa sig reglulega.

Fjölmargar vísindarannsóknir sem Ísland hefur tekið þátt í hafa sýnt fram á að lífshorfur krabbameinssjúklinga hér á landi eru með því allra besta sem gerist í heiminum. Það má meðal annars þakka góðu aðgengi almennings að hágæða-heilbrigðiskerfi þar sem brugðist er við án tafa.

Við Íslendingar verðum að standa vörð um heilbrigðiskerfið sem skilað hefur þessum góða árangri.

Once fatal, now curable!

Medical Director, Icelandic Cancer Registry, Icelandic Cancer Society, Consultant pathologist, Department of Pathology, Landspítali - University Hospital, Professor, Faculty of Medicine, University of Iceland.



Hjálpaðu honum að ná fyrri færni

Áhrifarík stjórn á jákvæðum og neikvæðum einkennum án þess að hætta líkamlegri heilsu[1-4]

Í meðferð geðklofa

ZELDOX®
(ziprasidone HCl)

Því sjálfstraust skiptir máli

Pfizer

Heimildir: 1. Alptekin K, et al. Efþcacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol: an international, multicenter study. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(5):229-38. 2. Weiden PJ, et al. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2003;64(5):580-8. 3. Kahn RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in þrst-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371:1085-97. 4. Grootens KP, et al. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: Results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. Schizophr Bull. Advanced Access published June 19 2009.

Sérlyfjatexti á bls. 194

Krabbamein í eistum á Íslandi 2000-2009: Nýgengi og lífshorfur

Andri Wilberg Orrason[1]
læknanemi

Bjarni A. Agnarsson[1,2]
meinafræðingur

Guðmundur Geirsson[1,3]
þvagfæraskurðlæknir

Helgi H. Helgason[4],
lyf- og krabbameinslæknir

Tómas Guðbjartsson[1,3]
skurðlæknir

Lykilorð: Eistnakrabbamein, sáðfrumukrabbamein, ekki-sáðfrumukrabbamein, nýgengi, lífshorfur, meðferð.

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]rannsóknarstofu í meinafræði, [3]þvagfæraskurðdeild, [4]deild lyflækninga krabbameina Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Tómas Guðbjartsson,
tomasgud@landspitali.is

Ágrip

Inngangur: Á síðustu áratugum hafa lífshorfur sjúklinga með eistnakrabbamein batnað umtalsvert, aðallega vegna tilkomu öflugra krabbameinslyfja. Markmið rannsóknarinnar var að kanna nýgengi, stigun og lífshorfur sjúklinga síðastliðin 10 ár og bera saman við eldri rannsóknir.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin er afturskyggn og nær til allra íslenskra karla sem greindust 2000-2009. Farið var yfir meinafræðisvör og æxlin stiguð með kerfi Boden-Gibb. Heildarlífshorfur voru reiknaðar og borin saman sáðfrumukrabbamein (SFK) og ekki-sáðfrumukrabbamein (E-SFK).

Niðurstöður: Alls greindust 97 karlar og var aldursstaðlað nýgengi 5,9/100.000 karla á ári. Hlutfall SFK og E-SFK var jafnt, en meðalaldur við greiningu var 35,6 ± 12,0 ár (bil 15-76) og var 11,5 árum hærri fyrir SFK en E-SFK. Einkenni og tímalengd einkenna voru hins vegar svipuð, einnig meðalstærð æxlanna (4,0 cm) sem hélst óbreytt á rannsóknartímabilinu. Flest æxlanna voru á stigi I, eða 78,4%, 13,4% á stigi II og 8,2% á stigum III-IV. SFK greindust á marktækt lægri stigum samanborið við E-SFK (91,7 sbr. 65,3% á stigi I; p=0,003). Engin fjarmeinvörp greindust hjá sjúklingum með SFK en hjá átta sjúklingum með E-SFK. Fjórir sjúklingar létust á rannsóknartímabilinu, tveir úr E-SFK en enginn úr SFK. Fimm ára lífshorfur fyrir allan hópinn voru 95,1%.

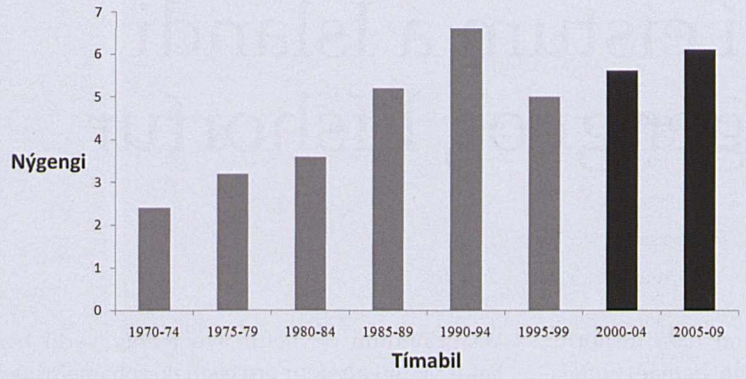
Ályktun: Miðað við nágrannalönd er nýgengi eistnakrabbameins á Íslandi í meðallagi og hefur haldist stöðugt síðustu tvo áratugi. Á sama tímabili hefur hlutfall sjúklinga með staðbundinn sjúkdóm (stig I) lítið breyst og stærð æxlanna sömuleiðis. Lífshorfur hér á landi hafa haldist mjög góðar síðustu áratugi og eru með því hæsta sem þekkist.

Inngangur

Krabbamein í eistum eru langoftast upprunnin í kímfrumum eistans og skiptast í tvo hópa; sáðfrumukrabbamein (SFK) og ekki-sáðfrumukrabbamein (E-SFK). Þetta er algengasta krabbameinið sem greinist í ungum karlmönnum á Vesturlöndum og hefur svo einnig verið hér á landi.[1] Engu að síður eru eistnakrabbamein aðeins 1,4% allra illkynja æxla sem greinast í körlum á Íslandi.[2] Líkt og annars staðar á Vesturlöndum hefur nýgengi sjúkdómsins hér á landi farið vaxandi og á Norðurlöndunum er nýgengi með því hæsta sem þekkist á heimsvísu, sérstaklega í Danmörku og Noregi.[1,3] Orsök sjúkdómsins er ekki þekkt en ýmsir áhættuþættir eru þó vel skilgreindir, svo sem launeista (*cryptorchidism*), fjölskyldusaga, rýrt eista (*atrophic testis*) og saga um ófrjósemi.[4] Nýgengi er mismunandi á milli kynþátta, til dæmis er nýgengi fimmfalt hærra hjá Bandaríkjamönnum af afrískum uppruna en hvítum.[5] Umhverfisþættir virðast einnig skipta miklu máli, enda þótt fæstir þessara þátta séu þekktir í dag. Þetta styðja danskar rannsóknir á innflytjendum af annarri kynslóð. Hjá þeim er nýgengi eistnakrabbameins sambærilegt og hjá innfæddum Dönum og mun hærra en nýgengi í löndunum sem þeir komu frá.[6]

Algengasta einkenni eistnakrabbameins er sársaukalaus fyrirferð í pung, en verkur eða bólga í eistanu eru önnur algeng einkenni. Sum þessara æxla geta valdið brjóstastækkun og spennu í geirvörtum vegna framleiðslu á hormóninu β-hCG (*beta human chorionic gonadotrophin*).[7] Einkenni geta einnig stafað frá eitilmeinvörpum í aftanskinurými, eða frá fjarmeinvörpum í miðmæti og lungum.[8] Við skoðun á eistanu er yfirborð þess oft óreglulegt en með ómskoðun má greina fyrirferðina betur. Einnig eru mældir æxlisvísar í blóði, meðal annars alfa-fetóprótein (AFP), β-hCG og laktat-dehýdrógenasi (LD). Styrkur æxlisvísa í blóði getur gefið vísbendingu um vefjagerð krabbameinsins, útbreiðslu þess og lífshorfur. Þeir eru því mældir fyrir og eftir skurðaðgerð, meðan á lyfjameðferð stendur og við eftirlit.

Meðferð eistnakrabbameins felst í að fjarlægja eistað með skurðaðgerð og er komist að eistanu gegnum nára og hnýtt fyrir kólf (*funiculus*) eistans. Frekari meðferð ræðst síðan af útbreiðslu (stigun) sjúkdómsins og felst þá oft í meðferð með krabbameinslyfjum og/eða geislum. Reynt er að fjarlægja meinvörp sem svara illa lyfjameðferð



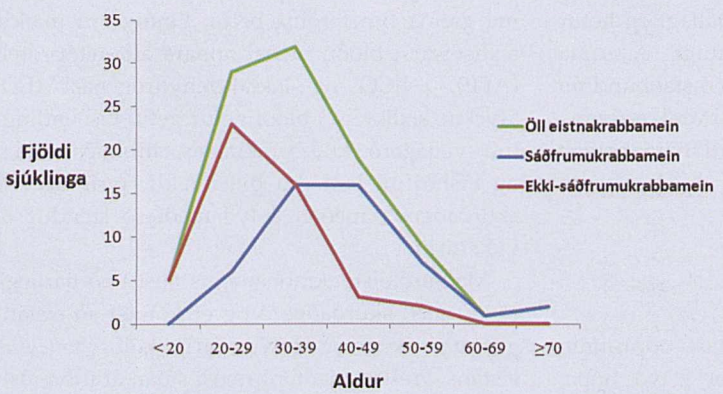
Mynd 1. *Aldursstaðlað nýgengi eistnakrabbameins á hverja 100.000 karla á Íslandi á fimm ára tímabilum frá 1970 til 2009. Upplýsingar um tímabilið 1970-1999 eru fengnar úr heimild nr. 9, en tímabil þessarar rannsóknar er merkt með svörtum lit.*

með skurðaðgerð og eru það oftast meinvörp í aftanskinueitlum.

Lífshorfur sjúklinga með eistnakrabbamein hafa batnað verulega síðustu áratugi.[9] Er það helst að þakka fjöllyfjameðferð með cisplatínum en hér á landi var byrjað að nota slíka meðferð tiltölulega snemma eftir uppgötvun þeirra, eða í lok áttunda áratugarins.[9,10] Samkvæmt erlendum rannsóknum má nú gera ráð fyrir lækningu næstum allra sem greinast með staðbundið eistnakrabbamein og hjá rúmlega 90% sjúklinga með útbreitt eistnakrabbamein.[11]

Gerðar hafa verið nokkrar klínískar rannsóknir á eistnakrabbameini hér á landi. Í *Læknablaðinu* hafa birst rannsóknir á SFK[12] og E-SFK[13] tilfellum sem greindust á tímabilinu frá 1970 til 1990. Einnig hefur birst ítarleg úttekt erlendis á vefjagerð þessara æxla[10] og lífshorfum karla sem greindust 1970-2002.[9] Engin þessara rannsókna hefur náð til tilfella sem greinst hafa eftir 2002, en margt bendir til þess að vitund og þekking almennings hafi aukist vegna meiri umræðu um sjúkdóminn. Spurningin er síðan hvort þetta hafi leitt til þess að karlar greinist fyrr með eistnakrabbamein og hvort lífshorfur þeirra hafi vænkast enn frekar.

Markmið þessarar rannsóknar var því að rannsaka karla sem greindust hér á landi á tímabilinu 2000-2009 með sérstakri áherslu á nýgengi, stigun og lífshorfur og bera saman við niðurstöður eldri rannsókna.



Mynd 2. *Aldursdreifing sjúklinga með eistnakrabbmein á Íslandi 2000-2009. Sáðfrumukrabbamein og ekki-sáðfrumukrabbamein eru sýnd hvort um sig og saman.*

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn og nær til allra íslenskra karla sem greindust með eistnakrabbamein á Íslandi frá 1. janúar 2000 til 31. desember 2009. Flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar fyrir illkynja æxli í eistum var haft til hliðsjónar við vefjafræðilega flokkun æxlanna (ICD-10, C62). Alls greindust 102 æxli í eistum á þessu tímabili og voru 97 þeirra upprunnin í kímfrumum eistans en fimm voru eitilkrabbamein (*lymphoma*) og voru þau tilfelli útilokuð frá rannsókninni. Blönduð æxli af SFK og E-SFK voru flokkuð sem E-SFK.

Sjúklingar voru fundnir með leit í tveimur aðskildum skrám, í gagnagrunni Rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði og í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands.[2] Reiknað var út aldursstaðlað nýgengi á rannsóknartímabilinu, en upplýsingar um mannfjölda fengust frá Hagstofu Íslands. Klínískar upplýsingar fengust úr sjúkraskrám, meinafræðisvörum og rafrænu sögukerfi Landspítala. Einnig fengust upplýsingar úr sjúkraskrám sjúkrahúsanna á Akureyri, Akranesi og Heilbrigðisstofnun Suðurnesja.

Skráðar voru tæplega 40 breytur í tölvuforritið Excel, meðal annars með hvaða hætti sjúklingar greindust, helstu einkenni og hversu langur tími leið frá því fyrstu einkenni gerðu vart við sig uns greining var gerð. Einnig voru skráðar mælingar á æxlisvísum, vefjagerð æxlis, stærð, staðsetning, meinvörp og vöxtur í æðar. Upplýsingum var safnað saman og þær skoðaðar með aðstoð tölvuforritsins Excel. Sjúklingar voru síðan stigaðir samkvæmt kerfi Boden- Gibb[14] en það hefur verið notað lengst af hér á landi og auðveldar því samanburð við eldri rannsóknir. Sjúklingar voru einnig stigaðir með TNM-stigunarkerfinu (TNM: tumor, nodes, metastases: æxli, eitlar, meinvörp) en þær upplýsingar eru ekki gefnar upp.

Rannsóknartímabilinu var skipt í tvö fimm ára tímabil og þau borin saman. Einnig voru niðurstöður bornar saman við eldri rannsóknir á eistnakrabbameini á Íslandi sem áður hafa birst í *Læknablaðinu* og taka til tilfella sem greindust á árunum 1970 til 1999.[9,10]

Ómskoðun af eistanu var framkvæmd hjá öllum sjúklingum nema einum. Fyrir og eftir aðgerð var einnig gerð lungnamynd og tölvusneiðmyndir af kviðar- og brjóstholi. Einnig voru mældir æxlisvísar (AFP og β-hCG), í flestum tilvikum fyrir og eftir aðgerð. Í þessari rannsókn

var ákveðið að sleppa blóðmæligildum fyrir LD því slíkar mælingar hafa ekki verið gerðar með skipulögðum hætti hér á landi.

Við tölfræðilega útreikninga var beitt kíkvaðratsprófi (hlutfallsbreytur) og t-prófi við samanburð á hópum (samfelldar breytur). Heildarlífshorfur (*overall survival*) og sjúkdóma-sértækar lífshorfur (*cancer specific survival*) sjúklinga voru reiknaðar með Kaplan-Meier aðferð og miðast útreikningar við 1. maí 2010. Við samanburð á lífshorfum hópa var notast við log-rank próf. Tölfræðileg marktækni miðast við p-gildi <0,05.

Öll tilskilin leyfi lágu fyrir áður en rannsóknin hófst, frá Persónuvernd, Vísindasiðanefnd og frá framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Niðurstöður

Alls greindust 97 karlar með kímfrumukrabbamein í eistum á rannsóknartímabilinu sem náði yfir 10 ár; 48 SFK (49,5%) og 49 E-SFK (50,5%). Öll æxlin greindust í pung nema hjá einum sjúklingi þar sem eistað var staðsett í kviðarholi. Ekki var marktækur munur á fjölda æxla í hægra og vinstra eista (46,4 vs. 53,6%, p=0,39), en enginn greindist með æxli í báðum eistum.

Aldursstaðlað nýgengi fyrir allan hópinn var 5,9 á hverja 100.000 karla á rannsóknartímabilinu, en nýgengi E-SFK hækkaði úr 2,7 í 3,6 en nýgengi SFK lækkaði úr 3,0 í 2,5 á fyrra og seinna fimm ára tímabili rannsóknarinnar (p=0,09).

Á mynd 1 er sýnt hvernig nýgengi eistnakrabbameins hefur breyst hér á landi frá 1970, þar á meðal á síðustu 10 árunum sem þessi rannsókn tók til. Lægst var nýgengið 1970-1974, eða 2,4/100.000 karla á ári en hæst 1990-1994 þegar það var 6,6/100.000 karla á ári. Síðan virðist nýgengið hafa haldist stöðugt hér á landi.

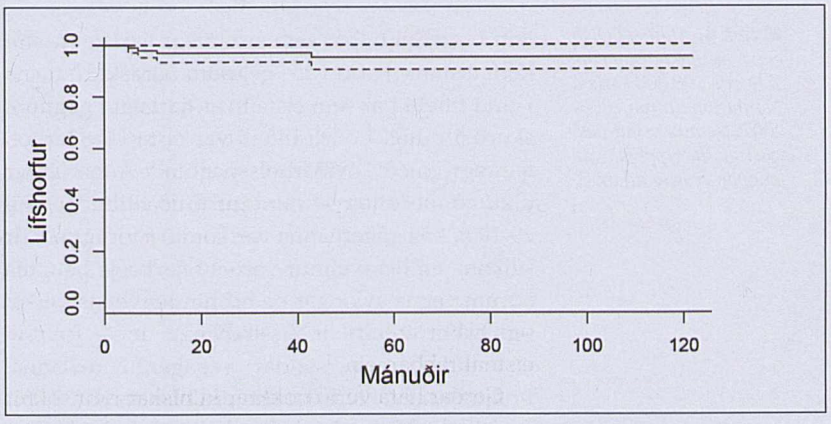
Aldursdreifing er sýnd á mynd 2 en meðalaldur við greiningu var 35,6 ± 12,0 og aldursbil 15-76 ár. Sjúklingar með SFK voru að meðaltali 11,5 árum eldri við greiningu samanborið við sjúklinga með E-SFK (41,6 sbr. 30,1 ár; p<0,0001).

Af þekktum áhættuþáttum reyndust átta sjúklingar (8,2%) vera með fyrri sögu um launeista og höfðu allir nema einn gengist undir aðgerð vegna þess. Einn sjúklingur (1,0%) var með þekkta fjölskyldusögu en faðir hans hafði greinst með eistnakrabbamein.

Allir sjúklingarnir 97 greindust vegna einkenna eistnakrabbameins. Fyrirferð í eista (94,8%) og verkir (43,3%) voru langalgengustu einkennin en 55 sjúklingar höfðu fyrirferð án verkja (56,7%). Sjö höfðu einkenni meinvarpa, oftast kviðverki sem raktir voru til eitilmeinvarpa í aftanskinurými. Önnur einkenni meinvarpa voru hósti og takverkir vegna lungnameinvarpa og slappleiki. Hjá fjórum sjúklingum greindist brjóstastækkun (*gynecomastia*).

Tafla I. *Vefjafræðileg flokkun kímfrumuæxla í eistum á Íslandi 2000-2009. Um tveir þriðju ekki-sáðfrumukrabbameina voru blönduð æxli. Gefinn er upp fjöldi og % í sviga.*

Vefjaflokkur	Fjöldi (%)
Sáðfrumukrabbamein	**48 (49,5)**
Ekki-sáðfrumukrabbamein	**49 (50,5)**
Blönduð æxli	32 (33,0)
Fósturvísisæxli (*embryonal carcinoma*)	11 (11,3)
Frumkímsæxli (*teratoma*)	6 (6,2)
Æðabelgsæxli (*choriocarcinoma*)	0 (0)
Blómbelgsæxli (*yolk sac tumour*)	0 (0)
Alls	97 (100)



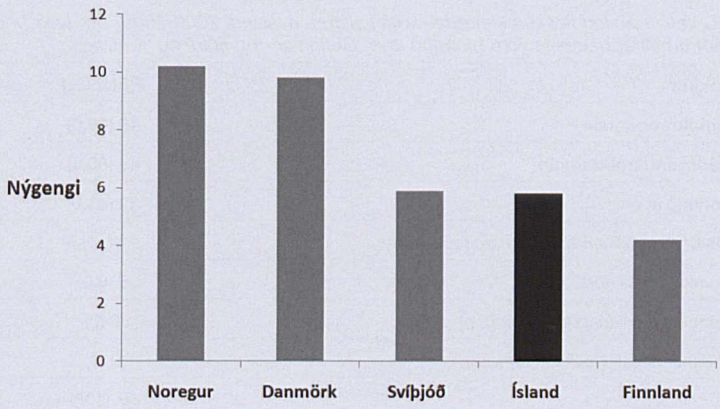
Mynd 3. *Heildarlífshorfur 97 karla sem greindust með eistnakrabbamein á Íslandi 2000-2009. Þann 1. maí 2010 höfðu fjórir sjúklingar látist, þar af tveir úr ekki-sáðfrumukrabbameini en enginn úr sáðfrumukrabbameini. Brotnu línurnar sýna 95% öryggismörk.*

Helmingur sjúklinganna (51,1%) greindist innan fjögurra vikna, þar af 12 innan viku frá upphafi einkenna. Fimmtungur (20,0%) sjúklinga hafði haft einkenni í einn til þrjá mánuði fyrir greiningu og 17,8% í meira en hálft ár, þar af 11 lengur en eitt ár. Í sjö tilfellum vantaði upplýsingar um tímalengd einkenna.

Allir sjúklingarnir gengust undir aðgerð, yfir-

Tafla II. *Boden-Gibb stigun sjúklinga sem greindust með sáðfrumukrabbamein og ekki-sáðfrumukrabbbamein á Íslandi 2000-2009. Gefinn er upp fjöldi og % í sviga.*

Stig	Lýsing	Sáðfrumu-krabbamein	Ekki-sáðfrumu-krabbamein	Alls
		n (%)	n (%)	
I	Æxli takmarkað við eista	44 (91,7)	32 (65,3)	76 (78,4)
IIA	Meinvörp <5 cm í aftanskinueitlum	3 (6,2)	7 (14,3)	10 (10,3)
IIB	Meinvörp >5 cm í aftanskinueitlum	1 (2,1)	2 (4,1)	3 (3,1)
III	Eitlameinvörp ofan þindar	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,0)
IV	Líffærameinvörp utan eitla	0 (0)	7 (14,3)	7 (7,2)
Alls		48 (100)	49 (100)	97 (100)



Mynd 4. *Aldursstaðlað nýgengi eistnakrabbameins á hverja 100.000 karla á Norðurlöndunum 2000-2007. Ísland er sýnt með svörtum lit. Upplýsingar fengnar úr heimild nr. 3.*

leitt í svæfingu, þar sem eistað var fjarlægt ásamt kólfi eistans. Farið var í gegnum náraskurð nema í einu tilfelli þar sem eistað var fjarlægt í gegnum skurð á pung. Í öðru tilfelli var eista í kviðarholi fjarlægt með kviðarholsspeglun. Aðgerðirnar tóku að meðaltali 44 mínútur (húð til húðar) (bil 20-100). Í 54 aðgerðanna var komið fyrir ígræði úr sílikoni, en hjá tveimur varð að fjarlægja þau, hjá öðrum vegna sýkingar og hjá hinum vegna verkja sem raktir voru til örvefsstrengs.

Í töflu I eru sýndar vefjagerðir æxlanna. Þriðjungur E-SFK æxlanna voru blandæxli (33,0%) og voru fósturvísisæxli (*embryonal carcinoma*) og frumkímsæxli (*teratoma*) algengust, bæði í blönduðu æxlunum (87,5 og 75,0%) og þeim sem voru af einni vefjagerð (11,3 og 6,2%).

Meðalstærð æxlanna var 4,0 ± 2,1 cm, en minnsta æxlið reyndist 0,7 cm og það stærsta 10,0 cm. Hvorki fannst marktækur munur á stærð né vefjagerð á fyrra og seinna tímabili rannsóknar. Í 12 æxlum greindist æðaíferð, þar af voru níu af ekki-sáðfrumugerð (p=0,12).

Við greiningu hafði 21 sjúklingur meinvörp og voru þau oftast staðsett í aftanskinueitlum, eða hjá 19 þeirra. Enginn þessara sjúklinga þurfti skurðaðgerð á aftskinurými við greiningu en sjö sjúklingar með E-SFK (öll með frumkímisæxlisþætti) fóru í slíka aðgerð síðar vegna síðkominna eða illvígra eitilmeinvarpa. Algengustu fjarmeinvörpin greindust í lungum, eða átta talsins, og tveir sjúklingar greindust auk lungnameinvarpa með heila- og lifrarmeinvörp. Meinvörpin greindust í 17 tilfellum hjá sjúklingum með E-SFK og í fjórum tilfellum af SFK (80,9 sbr. 19,1%, p=0,005). Enginn sjúklingur með SFK greindist með fjarmeinvörp.

Æxlisvísar voru mældir hjá öllum nema tveimur sjúklingum en þó vantaði upplýsingar um LD hjá 28 (29,5%) þeirra. Hækkun mældist hjá 54 (56,8%) sjúklingum og voru 16 með hreint SFK.

Í töflu II er sýnd Boden-Gibb stigun sjúklinganna, bæði fyrir SFK og E-SFK. Fyrir allan hópinn voru 78,4% sjúklinga á stigi I, 13,4% á stigi II og 8,2% á stigum III-IV. SFK greindust á marktækt lægri stigum samanborið við E-SFK (91,7 sbr. 65,3% á stigi I; p=0,003).

Fimm ára heildarlífshorfur fyrir allan hópinn voru 95,1% (mynd 3). Fjórir sjúklingar létust á rannsóknartímabilinu, þar af tveir úr eistnakrabbameini, sem í báðum tilfellum voru af ekki-sáðfrumugerð. Báðir sjúklingarnir voru komnir með meinvörp í lungu, heila og lifur við greiningu. Hinir tveir létust af óskyldum orsökum, annar úr kransæðasjúkdómi en hinn úr ristilkrabbameini. Sjúkdómasértækar lífshorfur mældust 97,8% fyrir allan hópinn, 100,0% á stigi I-II og 75,0% á stigi III-IV (p=0,0001).

Tafla III. *Boden-Gibb stigun sjúklinga með eistnakrabbameini á Íslandi frá 1970 til 2009. Borin eru saman tímabilin 1970-1977, 1978-1999 og 2000-2009. Tölur úr fyrstu tveimur tímabilunum eru fengnar úr heimild nr. 9. Gefinn er upp fjöldi og % í sviga.*

	1970-1977	1978-1999	2000-2009
Stig	n (%)	n (%)	n (%)
I	12 (52,2)	103 (70,5)	76 (78,4)
IIA	5 (21,7)	21 (14,4)	10 (10,3)
IIB	2 (8,7)	10 (6,8)	3 (3,1)
III	0 (0)	4 (2,7)	1 (1,0)
IV	4 (17,4)	8 (5,4)	7 (7,2)
Alls	23 (100)	146 (100)	97 (100)

Umræða

Nýgengi eistnakrabbameins mældist 5,9 á hverja 100.000 karla á rannsóknartímabilinu, sem er svipað og tvo áratugina þar á undan.[9] Greinileg aukning sást á áttunda og níunda áratugnum (mynd 3) en 1990-1994 fór nýgengið hæst í 6,6/100.000 karla en hefur lítið breyst síðan. Á mynd 4 sjást nýgengistölur frá hinum Norðurlöndunum á árunum frá 2000 til 2007. Nýgengi eistnakrabbameins á Ísland er svipað og í Svíþjóð en í Noregi og Danmörku er nýgengi hærra. Hér á landi og í Danmörku hefur nýgengi sjúkdómsins haldist stöðugt en í Svíþjóð og Noregi er sjúkdómurinn enn vaxandi.[3] Nýgengi er einnig breytilegt á milli svæða, til dæmis er sjúkdómurinn mun sjaldséðari í S-Svíþjóð en hinum megin við Eyrarsundið á Kaupmannarhafnarsvæðinu.[3, 15] Flest bendir því til þess að umhverfisþættir og breytingar á lífsstíl komi við sögu í meingerð eistnakrabbameins, án þess þó að þessir þættir séu þekktir.[6] Í þessari rannsókn komu þekktir áhættuþættir eins og launeista og fjölskyldusaga sjaldan fyrir, eða í 8% og 1% tilfella. Í öðrum rannsóknum hefur verið sýnt fram á vægi fjölskyldusögu

og erfðabreytileika á stutta armi litnings 12, meðal annars í fjölskyldum hér á landi.[16] Þó virðist sem erfðir skýri ekki nema hluta tilfella, að minnsta kosti eru tengsl eistnakrabbameins við erfðir oft óljós.[17] Af ofanskráðu er ljóst að munur á nýgengi milli landa og innan samfélaga skýrist sennilega af umhverfisþáttum og mismunandi lífsstíl. Einnig bendir margt til þess að erfðir geti skýrt mismunandi næmi manna fyrir þeim umhverfisþáttum sem eiga þátt í tilurð sjúkdómsins.[4,18]

Hérlendis sást tilhneiging til vaxandi fjölda E-SFK en munurinn reyndist þó ekki marktækur. Hér á landi hafa SFK lengst af verið fleiri en E-SFK (55 sbr. 45%).[10] Erlendis hefur sést svipuð skipting á milli vefjagerða.[15, 19]

Meðalaldur sjúklinga við greiningu var 35,6 ár en sjúklingar með SFK voru að meðaltali 11,5 árum eldri við greiningu samanborið við sjúklinga með E-SFK. Svipaðar niðurstöður hafa sést í erlendum og eldri íslenskum rannsóknum.[9, 10, 20]

Um 78% sjúklinganna greindust á stigi I og voru því með sjúkdóm sem bundinn var við eistað. Í erlendum rannsóknum er þetta hlutfall sambærilegt, eða á bilinu 69 - 70%.[20-22] Eins og sést í töflu III jókst hlutfall sjúklinga á stigi I frá 1978 (71%) og enn meira ef miðað er við tímabilið frá 1970 til 1977, en þá greindust 52% sjúklinga á stigi I. Hlutfall sjúklinga á stigi I hefur þó ekki breyst marktækt síðustu þrjá áratugi.

SFK greindust á marktækt lægri stigum samanborið við E-SFK (91,7 sbr. 65,3% á stigi I, $p<0,0001$). Ennfremur greindist enginn sjúklingur með SFK með fjarmeinvörp en átta sjúklingar með E-SFK. Fyrrnefndu meinin virðast því ekki eins illvíg og sjúkdómasértækar fimm ára lífshorfur voru 100%, eða ívið hærri en fyrir E-SFK sem voru 92%. Þessi munur var þó ekki marktækur frekar en í eldri rannsókn okkar sem náði til 198 sjúklinga.[10] Erlendis hefur þó verið sýnt fram á betri lífshorfur sjúklinga með SFK samanborið við E-SFK.[23]

Alls voru 95,1% sjúklinga á lífi fimm árum frá greiningu, sem verður að teljast mjög góður árangur en í erlendum rannsóknum eru lífshorfur yfirleitt á bilinu 83-93%[24]. Til samanburðar voru fimm ára lífshorfur hér á landi á tímabilinu 1955-1977 67% en hækkuðu í 96% árin 1978-1999. Var aukningin skýrð með tilkomu cisplatín-lyfjameðferðar.[9]

Aðeins tveir sjúklingar létust úr sjúkdómnum á þessu 10 ára tímabili, en tveir aðrir létust af óskyldum orsökum. Báðir fyrrnefndu sjúklingarnir höfðu útbreitt E-SFK og voru með meinvörp í lungum, lifur og heila (stig IV) við greiningu. Þessir sjúklingar svöruðu illa staðlaðri lyfjameðferð (bleómýsín, etópósíð og cisplatínum) og annar þeirra fékk geislameðferð á heila án teljandi svörunar. Meinvörp í heila eru oft erfið viðfangs þar sem lyfin berast illa yfir heilablóð-þröskuldinn.[25] Bæta má lífslíkur þessara sjúklinga með háskammta lyfjameðferð sem inniheldur platíníum og geislameðferð á heila.[11]

Langflestir greindust vegna fyrirferðar í eista (94,8%). Var rúmlega helmingur þeirra án verkja en margir þeirra virtust draga að leita til læknis. Hins vegar greindist helmingur sjúklinganna innan mánaðar og rúmlega 13% greindust innan viku frá upphafi einkenna. Til samanburðar greindust aðeins 3% sjúklinganna innan viku frá upphafi einkenna í íslenskri rannsókn sem tók til áranna 1955-1999.[9] Erfitt er að fullyrða að tími frá einkennum til greiningar hafi styst á þeim áratugum sem rannsóknirnar náðu til en hafa verður í huga að þær voru allar afturskyggnar og því að einhverju leyti ónákvæmar hvað varðar mat á tímalengd einkenna.

Allir sjúklingar nema einn gengust undir ómskoðun á eista, og töku tölvusneiðmynda af kviðarholi og aftanskinurými. Báðar þessar rannsóknir eru hluti af uppvinnslu þessara sjúklinga[8] og sama á við um mælingu á æxlisvísunum AFP, β-hCG og LD.[26] Alls reyndist einhver þessara æxlisvísa hækkaður hjá 54 sjúklingum (56,8%), og voru 16 þeirra með hreint SFK. Athyglisvert er að upplýsingar um LD vantaði hjá 28 sjúklingum (29,5%) en LD getur verið eini æxlisvísirinn sem er hækkaður í sáðfrumukrabbameini og er ekki síður mikilvægur en AFP og β-hCG í greiningu og við mat á svörun meðferðar.[26] Æxlisvísar eru einnig mikilvægur hluti TNM-stigunarkerfisins.[27] Eins og áður kom fram stiguðum við sjúklingana eftir bæði Boden-Gibb og TNM-kerfi, aðallega til að auðvelda samanburð við eldri rannsóknir.

Nýgengi eistnakrabbameins á Íslandi er í meðallagi miðað við nágrannalönd og hefur haldist tiltölulega stöðugt síðustu tvo áratugi. Á sama tímabili hefur hlutfall sjúklinga með staðbundinn sjúkdóm (stig I) lítið breyst og stærð æxlanna sömuleiðis. Lífshorfur íslenskra karlmanna með eistnakrabbamein eru mjög góðar og með því hæsta sem þekkist.

Þakkir

Þakkir fá Gunnhildur Jóhannesdóttir skrifstofustjóri fyrir hjálp við öflun sjúkraskráa og Martin Ingi Sigurðsson læknir fyrir hjálp við tölfræðiúrvinnslu.

Heimildir

1. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003; 170: 5-11.
2. www.krabbameinsskra.is
3. www-dep.iarc.fr
4. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol 2004; 22: 2-14.
5. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. J Clin Oncol 2005; 23: 5757-61.
6. Schmiedel S, Schuz J, Skakkebaek NE, Johansen C. Testicular Germ Cell Cancer Incidence in an Immigration Perspective, Denmark, 1978 to 2003. J Urol 2010; 183: 1378-82.
7. Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 1985; 56: 2534-8.
8. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. Am Fam Physician 2008; 77: 469-74.
9. Gudbjartsson T, Magnusson K, Bergthorsson J, et al. A population-based analysis of increased incidence and improved survival of testicular cancer patients in Iceland. Scand J Urol Nephrol 2003; 37: 292-8.
10. Agnarsson BA, Gudbjartsson T, Einarsson GV, et al. Testicular germ cell tumours in Iceland: a nationwide clinicopathological study. APMIS 2006; 114: 779-83.
11. Shintaku I, Satoh M, Okajima E, et al. Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 281-7.
12. Guðbjartsson T, Björnsson R, Magnússon K, Björnsson S, Einarsson GV. Góðar lífshorfur karla með sáðkrabbamein: afturskyggn rannsókn á íslenskum körlum greindum 1971-1990. Læknablaðið 1996; 82: 202-8.
13. Björnsson R, Guðbjartsson T, Magnússon K, Guðlaugsson EG, Björnsson S, Einarsson GV. Frjófrumuæxli í eistum önnur en sáðkrabbamein: gerbreyttar horfur: afturskyggn rannsókn á Íslandi 1971-1995. Læknablaðið 1997; 7: 477-85.
14. Boden G, Gibb R. Radiotherapy and testicular neoplasms. Lancet 1951; 2: 1195-7.
15. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 2157-66.
16. Bergthorsson JT, Agnarsson BA, Gudbjartsson T, et al. A genome-wide study of allelic imbalance in human testicular germ cell tumors using microsatellite markers. Cancer Genet Cytogenet 2006; 164: 1-9.
17. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. Int J Cancer 2001; 92: 144-50.
18. Starr JR, Chen C, Doody DR, et al. Risk of testicular germ cell cancer in relation to variation in maternal and offspring cytochrome p450 genes involved in catechol estrogen metabolism. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 2183-90.
19. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19: 1151-9.
20. Osswald M, Harlan LC, Penson D, Stevens JL, Clegg LX. Treatment of a population based sample of men diagnosed with testicular cancer in the United States. Urol Oncol 2009; 27: 604-10.
21. Oldenburg J, Lehne G, Fossa SD. Testikkelkreft. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128: 457-60.
22. Sundstrom J, Salminen E, Nurmi M, et al. Management of testicular cancer - 16 years' experience from southwest Finland. Scand J Urol Nephrol 2001; 35: 21-5.
23. Oshima A, Kitagawa T, Ajiki W, Tsukuma H, Takenaka S, Iura A. Survival of testicular cancer patients in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2001; 31: 438-43.
24. Aareleid T, Sant M, Hedelin G. Improved survival for patients with testicular cancer in Europe since 1978. Eur J Cancer 1998; 34: 2236-40.
25. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 1449-54.
26. Stenman UH. Testicular cancer: the perfect paradigm for marker combinations. Scand J Clin Lab Invest 2005; 65: 181-8.
27. Union for International Cancer Control. 6th ed. Wiley-Liss, New York 2002.

ENGLISH SUMMARY

Testicular cancer in Iceland 2000-2009: Incidence and survival

Introduction: Survival of patients with testicular germ cell tumours has improved in recent years, mainly due to new modes of chemotherapy. We analyzed incidence, staging and survival of patients diagnosed during the last ten years in Iceland and compared the results to previous studies.

Materials and methods: A retrospective study including all Icelandic males diagnosed during 2000-2009. Pathology reports were reviewed and the tumours staged (Boden-Gibb). Overall survival was estimated and seminomas (ST) and non-seminomas (N-ST) compared.

Results: 97 males were diagnosed, age-adjusted incidence being 5.9/100.000 males per year. The number of ST and N-ST was almost equal, and the mean age was 35.6 (range; 15-36), but patients with ST were 11.5 years older compared to N-ST. Symptoms were similar in both groups, also tumor size (4.0 cm), which did not change during the study period. Most of the tumours were in stage I, or 78.4%, 13.4% were in stage II og 8.2% in stage III-IV. ST were diagnosed at a significantly lower stage compared to N-ST (91.7 versus 65.3% in stage I; p=0.003). No distant metastases were diagnosed in patients with ST but in 8 patients with N-ST. Four patients died during the study period, two due to N-ST but no patient died because of ST. Five-year survival for the whole patient group was 95.1%.

Conclusion: The incidence of testicular carcinoma in Iceland is similar to neighbouring countries and has remained fairly constant for the last two decades. At the same time the number of patients with localized disease (stage I) as well as the size of the tumours has not changed significantly. Survival in Iceland is comparable to the best results reported elsewhere.

Orrason AW, Agnarsson BA, Geirsson G, Helgason HH, Gudbjartsson

Testicular cancer in Iceland 2000-2009: Incidence and survival *Icel Med J 2011; 97: 143-8*

Correspondence: *Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is*

Key words: *Testicular germ cell tumours, seminoma, non-seminoma, incidence, survival, treatment.*

Barst: 5. október 2010, - samþykkt til birtingar: 3. desember 2010
Hagsmunatengsl: Engin

MARGFALDAÐU MÖGULEIKANA Á BETRI STJÓRN Á BLÓÐSYKRI



Einn styrkleiki
Tvær pakkningastærðir

Tveir styrkleikar
Tvær pakkningastærðir



LEIÐIN AÐ MARKMIÐUNUM ÞEGAR METFORMIN NÆGIR EKKI EITT OG SÉR

Galvus® vildagliptin

Sérlyfjatexti á bls. 196

Eucreas®
vildagliptin/metformin

MEISTARANÁM Í LÖGFRÆÐI

VIÐ LAGADEILD HÁSKÓLANS Í REYKJAVÍK

- Rannsóknartengt 2ja ára meistaranám til ML-gráðu.
- Námið hentar ekki aðeins þeim einstaklingum sem lokið hafa grunnnámi í lögfræði heldur einnig þeim sem hafa háskólapróf í öðrum greinum.
- Nemendur sem hafa lokið grunnnámi í lögfræði geta lokið fullnaðarprófi í lögfræði með meistaranáminu.
- Markmið námsins er að þjálfa og hvetja nemendur til greinandi og gagnrýninnar hugsunar og vísindalegra vinnubragða.
- Einstaklingsbundin námsáætlun.
- Helstu einkenni námsins eru mikið val um áherslur og námsleiðir og margvíslegir möguleikar á sérhæfingu innan lögfræði og samþættingu við aðrar greinar.
- Gefinn er kostur á að ljúka meistaranámi á alþjóðasviði.

Umsóknarfrestur um inngöngu í meistaranámið haustið 2011 er til og með 30. apríl.

Hægt er að nálgast nánari upplýsingar um meistaranámið í kennsluskrá á vef lagadeildar Háskólans í Reykjavík: **www.lagadeild.is**

YFIRLIT YFIR KJÖRGREINAR OG MÁLSTOFUR 2011–2013

HAUSTÖNN 2011

KJÖRGREINAR/MÁLSTOFUR	KENNARAR
Advanced Legal English	Erlendína Kristjánsson
Afbrotafræði	Svala Ólafsdóttir
Alþjóðleg lausafjárkaup	Þórður S. Gunnarsson
Alþjóðlegur skattaréttur II	Gunnar Gunnarsson
Evrópuréttur II: Internal market	Gunnar Þór Pétursson
Fjarskiptaréttur	Sigurjón Ingvason og Jóhanna H. Halldórsdóttir
Gagnaöflun og málflutningur í einkamálum	Sigurður Tómas Magnússon og María Ellingsen
Lagakenningar	Davíð Þór Björgvinsson o.fl.
Lagasetning	Páll Þórhallsson
Mannréttindasáttmáli Evrópu	Oddný Mjöll Arnardóttir
Málstofa í hjúskapar- og sambúðarrétti	NN
Málstofa um alþjóðlega mannréttinda-vernd - jafnrétti og bann við mismunun	Oddný Mjöll Arnardóttir
Málstofa: Auðlindir og stjórnsýsla- frá hugmynd til framkvæmdar	Elín Smáradóttir, Kristín Haraldsdóttir o.fl.
Neytendamarkaðsréttur	Gísli Tryggvason
Sjó- og flutningaréttur	Einar Baldvin Axelsson
Stjórnhættir hlutafélaga	Jóhannes R. Jóhannsson
The Law of the Sea and Iceland's Fishing Limits Disputes	Guðni Th. Jóhannesson og Ruth Mackenzie
Willem C. Vis Int. Commercial Arbitration Moot I (fyrri hluti)	Garðar Víðir Gunnarsson
ML-ritgerð	Ýmsir

HAUSTÖNN 2012

KJÖRGREINAR/MÁLSTOFUR	KENNARAR
Advanced Legal English	Erlendína Kristjánsson
Afbrotafræði	Svala Ólafsdóttir
Alþjóðaviðskipti	Þórdís Ingadóttir og James H. Mathis
Barnaréttur (Barnalög og barnaverndarlög)	Davíð Þór Björgvinsson
Evrópuréttur II: Internal market	Gunnar Þór Pétursson
Evrópuréttur IV/State Aid	Peter Chr. Dyrberg
Evrópskur félagaréttur	Hallgrímur Ásgeirsson
Gagnaöflun og málflutningur í einkamálum	Sigurður Tómas Magnússon og María Ellingsen
Hlutverk verjenda í opinberum málum	Björn L. Bergsson og Guðrún S. Arnardóttir
Málstofa í almannatryggingarétti	Ragnhildur Helgadóttir
Málstofa í bótarétti	Guðmundur Sigurðsson
Málstofa í fjölmiðlarétti	Páll Þórhallsson
Réttlætiskenningar	Stefán Einar Stefánsson
Stjórnhættir hlutafélaga	Jóhannes R. Jóhannsson
Skuldaskilaréttur	Steinunn H. Guðbjartsdóttir og Valgerður Dís Valdimarsdóttir
Mannréttindasáttmáli Evrópu	Oddný Mjöll Arnardóttir
Málstofa um alþjóðlega mannréttindavernd	Oddný Mjöll Arnardóttir
Stjórnsýsluréttur II	Margrét Vala Kristjánsdóttir
The Philip C. Jessup International Law Moot Court Competition I (fyrri hluti)	Þórdís Ingadóttir
Umhverfisréttur	Kristín Linda Árnadóttir o.fl.
ML-ritgerð	Ýmsir

VORÖNN 2012

KJÖRGREINAR/MÁLSTOFUR	KENNARAR
Alþjóðlegur einkamálaréttur, lagaskil á sviði samningaréttar	Herdís Hallmarsdóttir o.fl.
Alþjóðlegur refsiréttur	Þórdís Ingadóttir
Auðgunar- og efnahagsbrot	Sigurður Tómas Magnússon og Björn Þorvaldsson
Auðlindaréttur	Kristín Haraldsdóttir
EU Constitutional Law	Gunnar Þór Pétursson
Evrópuréttur á sviði fjármálaþjónustu	Hallgrímur Ásgeirsson
Hagnýtur samningaréttur	Þórður S. Gunnarsson og Aðalsteinn Leifsson
Heilbrigðisréttur	Dögg Pálsdóttir
Hlutverk verjanda í opinberum málum	Björn L. Bergsson og Guðrún S. Arnardóttir
International and European Energy Law - íslenskur orkuréttur	Dirk Buschle og Kristín Haraldsdóttir
Kaup á fyrirtækjum/samruni - áreiðanleikakannanir	Ólafur F. Haraldsson, Garðar G. Gíslason og Kristín Edwald
Málstofa I í stjórnsýslurétti	Margrét Vala Kristjánsdóttir o.fl.
Málstofa í stjórnskipunarrétti og stjórnskipunarsögu	Ragnhildur Helgadóttir og Guðni Th. Jóhannesson
Málstofa um evrópskan samningarétt	Matthías G. Pálsson
Réttarsaga	Ragnhildur Helgadóttir og Guðni Th. Jóhannesson
Réttarsálfræði	Jón F. Sigurðsson og Gísli H. Guðjónsson
Skuldaskilaréttur	Steinunn H. Guðbjartsdóttir og Valgerður Dís Valdimarsdóttir
Starfsemi fjármálafyrirtækja	Aðalsteinn E. Jónasson
Starfsemi lífeyrissjóða, verðbréfa- og fagfjárfestasjóða	Tómas N. Möller
Verktaka- og útboðsréttur	Erlendur Gíslason og Othar Örn Petersen
Vörumerkjaréttur	Ásdís Magnúsdóttir
Willem C. Vis Int. Commercial Arbitration Moot II (síðari hluti)	Garðar Víðir Gunnarsson
ML-ritgerð	Ýmsir

VORÖNN 2013

KJÖRGREINAR/MÁLSTOFUR	KENNARAR
Alþjóðadómstólar og friðsamlegar úrlausnir deilumála	Þórdís Ingadóttir og Ruth Mackenzie
Alþjóðlegir og innlendir fjármögnunarsamningar	Guðmundur Ingvi Sigurðsson
Alþjóðlegur skattaréttur I	Gunnar Gunnarsson
Auðgunar- og efnahagsbrot	Sigurður Tómas Magnússon og Björn Þorvaldsson
Bandarísk réttarsaga, réttarkerfi og lög	Steinn Jóhannsson og Drew Prisner
Comparative law	Milosz Hodun
Evrópskur fjölmiðlaréttur	Páll Þórhallsson
Evrópskur lyfjaréttur	Gunnar Þór Pétursson
Evrópskur verðbréfamarkaðsréttur	Hallgrímur Ásgeirsson
Hagnýt réttarheimspeki	Davíð Þór Björgvinsson
Hagnýtur samningaréttur	Þórður S. Gunnarsson og Aðalsteinn Leifsson
International and European Energy Law - íslenskur orkuréttur	Dirk Buschle og Kristín Haraldsdóttir
Málstofa um evrópskan samningarétt	Matthías G. Pálsson
Málstofa um hugverkasamninga	Hafliði Kr. Lárusson
Ofbeldis- og fíkniefnabrot	Svala Ólafsdóttir
The Philip C. Jessup Intern. Law Moot Court Competition II (síðari hluti)	Þórdís Ingadóttir
Vátryggingaréttur	Þóra Hallgrímsdóttir
ML-ritgerð	Ýmsir

Bráð berkjungabólga

Yfirlitsgrein

Ylfa Rún Óladóttir[1,2]
kandídat

Sigurður Kristjánsson[3]
barna- og ofnæmislæknir

Michael Clausen[3,4]
barna- og ofnæmislæknir

Lykilorð: bráð berkjungabólga, einkenni, greining, meðferð.

[1]Læknadeild HÍ, [2]Landspítala, [3]Barnaspítala Hringsins, [4]göngudeild í ofnæmissjúkdómum Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Michael Clausen, *mc@landspitali.is*

Ágrip

Bráð berkjungabólga er veirusýking í neðri öndunarfærum. Þetta er mjög algengur sjúkdómur meðal ungra barna og er oftast af völdum RS-veirunnar. Sjúkdómurinn einkennist af bólgu og þrengingu á smáum berkjum í lungum barnanna og veldur öndunarerfiðleikum og teppu. Greining bráðrar berkjungabólgu byggist á sjúkdómseinkennum, en rannsóknir koma að litlu gagni. Meðferðin er fyrst og fremst stuðningsmeðferð, lyf og önnur úrræði hafa lítil áhrif á sjúkdómsganginn. Horfur eftir bráða berkjungabólgu eru yfirleitt mjög góðar og flest börn jafna sig að fullu.

Tilgangur þessarar yfirlitsgreinar er að rekja einkenni, greiningu og meðferð bráðrar berkjungabólgu samkvæmt gagnreyndum heimildum. Einnig er gerð grein fyrir faraldsfræði, meinalífeðlisfræði og langtímahorfum sjúklinga með bráða berkjungabólgu.

Inngangur

Bráð berkjungabólga (*bronchiolitis*) er veirusýking í neðri öndunarfærum sem leggst aðallega á ung börn. Árlega er komið með um 20% barna yngri en eins árs til læknis vegna bráðrar berkjungabólgu.[1] RS-veiran (*Respiratory syncytial virus*), er algengasti orsakavaldur, en nokkrar aðrar veirur og bakteríur geta valdið sjúkdómnum. Árstíðabundnar sveiflur eru á tíðni sýkinga af RS-veirunni og árlega eru faraldrar yfir vetrartímann.[2-5]

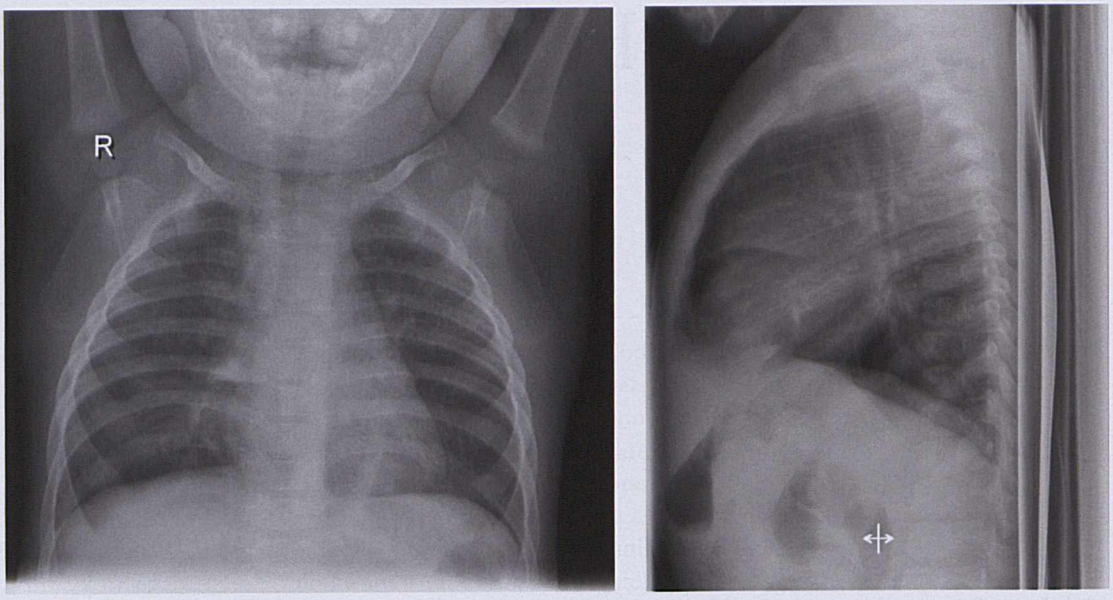
Berkjungabólga er í flestum tilfellum vægur sjúkdómur sem gengur yfir af sjálfu sér. Lyf og önnur úrræði hafa yfirleitt lítil áhrif á klínískan gang sjúkdómsins.[2, 3, 6-8] Aðaleinkenni eru kvefeinkenni og hósti og geta varað í allt að tvær vikur.[3, 5, 9] Flest börn jafna sig að fullu, en nokkur hluti fær astmaeinkenni í tengslum við kvefsýkingar, jafnvel fram á unglingsár.[10-13]

Misjafnt er hvernig bráð berkjungabólga er greind og meðhöndluð, hvort sem er inni á sjúkrahúsi eða utan þess.[14] Gefnar hafa verið út klínískar leiðbeiningar um greiningu og meðferð bráðrar berkjungabólgu sem byggðar eru á gagnreyndum heimildum.[3, 6, 7] Í þessari yfirlitsgrein er fjallað um greiningu og meðferð bráðrar berkjungabólgu samkvæmt gagnreyndum heimildum.

Faraldsfræði

Bráðri berkjungabólgu var fyrst lýst eftir inflúensufaraldur í Bretlandi árið 1941. Ung börn voru sérstaklega viðkvæm fyrir þessum sjúkdómi sem einkenndist af mikilli andnauð.[15] Síðan hefur komið í ljós að margar veirur geta valdið bráðri berkjungabólgu sem er meðal algengustu sýkinga sem leggjast á ung börn.[1, 3, 4, 16] Flest tilfelli eru væg og innan við 3% barna á fyrsta ári sem greinast með bráða berkjungabólgu þurfa að leggjast inn.[2, 16-18] Sjúkdómurinn er árstíðabundinn og faraldrar eru á veturna og fram á vor. Komið hefur fram í nokkrum rannsóknum að tilfellum bráðrar berkjungabólgu hafi fjölgað síðustu áratugi en ástæðan fyrir því er ekki að fullu þekkt. Talið er að bætt lifun fyrirburra skipti máli í því sambandi, en vitað er að fyrirburar eru í aukinni hættu á að fá alvarlega berkjungabólgu.[5, 16, 19] Einnig hefur dagvistun barna aukist og er þekktur áhættuþáttur fyrir öndunarfærasýkingu.[20] Veiran sem oftast veldur bráðri berkjungabólgu er RS-veiran, eða í um 43-90% tilfella.[2, 4, 5, 21] Veiran hefur verið þekkt síðan árið 1956 og greindist hjá simpönsum.[22] Veiran veldur oftast bráðum öndunarfærasýkingum í börnum og meirihluti barna hefur fengið smit af henni við tveggja ára aldur.[5, 18] Sýkingartíðnin er hæst hjá börnum á aldrinum sex vikna til sex mánaða og endurteknar sýkingar eru algengar þar sem ekki verður viðvarandi ónæmi gegn veirunni við sýkingu.[3, 5, 18] RS-veiran veldur jafnan vægum einkennum, en tæplega þriðjungur fær einkenni frá neðri öndunarvegum og 2-3% allra ungbarna yngri en eins árs þurfa að leggjast inn á sjúkrahús vegna RS-veirusýkingar.[2, 16]

Aðrir sýklar sem geta valdið bráðri berkjungabólgu eru rhinoveira, inflúensuveirur, parainflúensuveirur, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumonie*, boca-veira, adeno-veira og human metapneumo-veira.[3, 4] Human metapneumo-veira var nýlega uppgötvuð í Hollandi. Þessi veira hefur gengið á milli manna í að minnsta kosti 50



Mynd 1 og 2. *10 mánaða drengur með RS-veirusýkingu.*

ár og flest ung börn fá smit af henni. Veiran veldur öndunarfærasýkingum sem svipar mjög til sýkinga RS-veirunnar.[23]

Áðurnefndar veirur sem einnig geta valdið bráðri berkjungabólgu gefa mjög svipuð einkenni og RS-veirusýking og erfitt er að greina út frá sjúkdómsmynd hvaða veira veldur sýkingunni.[4, 23] Þó hefur komið í ljós að börn sem fá bráða berkjungabólgu sem tvær veirur valda samtímis eru í aukinni hættu á að verða alvarlega veik.[24]

Meinalífeðlisfræði og ónæmisfræði

Þegar veiran berst niður til lungnanna ræðst hún inn í bifhærðar þekjufrumur lungnapípanna og myndar þyrpingar þar og veldur dauða þekjufrumnanna. Í kjölfarið verður íferð bólgufrumna umhverfis lungnapípurnar og bjúgur í slímubeði (*submucosis*) og úthjúp (*adventitia*). Slímseyting eykst mikið og þykkir tappar úr hroða (*debris*), trefjaþráðum (*fibrin strands*) og kjarnaleifum myndast í holi lungnapípanna. Þessir tappar þrengja og loka jafnvel lungnapípunum og valda teppunni sem einkennir bráða berkjungabólgu. Lungu ungbarna eru sérstaklega viðkvæm fyrir þessu, þar sem berkjungar eru þröngir og lítið er um hliðargreinar frá nærliggjandi lungnablöðrum.

Á batastigi sjúkdómsins byrja þekjufrumurnar að endurmyndast frá grunnlaginu (*basal membrane*) eftir nokkra daga. Bifhárin taka lengri tíma að endurmyndast.[25] Það tekur að meðaltali 13-17 vikur fyrir þekjufrumulagið og bifhárin að jafna sig fullkomlega,[26] en þar sem ekki verður skaði á vöðvalaginu og teygjuþráðum getur berkjutréð náð sér að fullu aftur.[25]

Við sýkinguna virkjast ónæmiskerfið og þá eykst seyting ýmissa boðefna sem kalla til og virkja daufkyrninga (*neutrophil*), rauðkyrninga (*eosinophil*) og virkjaðar T-frumur.[27] Styrkur margra bólgumiðlandi boðefna hefur mælst hækkaður í öndunarfæraseyti hjá börnum með bráða berkjungabólgu af völdum RS-veirunnar.[28, 29] Rannsóknir benda til þess að ónæmissvarið geti haft mikil áhrif á sjúkdómsmyndina.[30] Rannsóknir á berkjuskolvökva frá börnum með RS-veirusýkingu sýna að bólgusvar í loftvegum er frábrugðið því sem sést hjá börnum með astma og ofnæmi. Daufkyrningar eru áberandi frumur í loftvegum hjá börnum með RS-veirusýkingu,[24] en rauðkyrningar hjá börnum með astma. Í báðum tilfellum eru þó boðefni sem tengjast ræsingu T-eitilfrumna mikilvæg í ónæmissvarinu.[31, 32]

Áhættuþættir og verndandi þættir

Nokkrir áhættuhópar eru líklegri til að fá alvarlega bráða berkjungabólgu og fylgikvilla í kjölfar þess. Það eru helst börn með meðfædda alvarlega hjartagalla og lungnasjúkdóma.[5, 33-35] Fyrirburar eru einnig í aukinni hættu á að fá meiri klínísk einkenni við veirusýkingu í öndunarfærum vegna þess að þeir eru með þrengri lungnaberkjur og óþroskaðri lungu miðað við fullburða börn.[3, 5, 19] Reykingar á heimili eru einnig sjálfstæður áhættuþáttur fyrir því að fá alvarlega RS-veirusýkingu.[5, 36, 37] Væg tengsl hafa fundist milli reykinga móður á meðgöngu og innlagnar barns/barna á sjúkrahús vegna RS-veirusýkingar.[20, 38] Umdeilt hefur verið hvort ofnæmistilhneiging (*atopy*) eða fjölskyldusaga um ofnæmi sé áhættuþáttur fyrir því að fá alvarlega bráða berkjungabólgu.[5, 36, 39]

Rannsóknir benda til þess að börn á brjósti fái

síður alvarlega bráða berkjungabólgu og má rekja það bæði til líffræðilegra og félagslegra þátta.[3, 35]

Einkenni og gangur sjúkdóms

Fyrstu einkenni bráðrar berkjungabólgu koma frá efri öndunarvegum. Þessi einkenni eru kvefeinkenni og oft er hiti til staðar, þó oftast sé hann vægur. Fljótlega í kjölfarið koma fram einkenni frá neðri öndunarvegum, hósti, vaxandi öndunarerfiðleikar og hvæsandi öndun. Öndunartíðni og hjartsláttartíðni hækkar og á þessu stigi sjúkdómsins nærast börnin oft illa.[2, 5, 21] Brjóstkassinn er útþaninn vegna þess að loft lokast inni í lungnablöðrum og inndrættir milli rifja og ofan og neðan brjóstkassa geta sést.

Við lungnahlustun greinist lengd útöndun og hvæsandi hljóð heyrast oft í útöndun og jafnvel í innöndun. Í lok innöndunar getur heyrst fínt brak. Hjá börnum yngri en tveggja mánaða geta sést öndunarstopp í lengri eða skemmri tíma og er hættan á því enn meiri hjá þeim börnum sem eru fædd fyrir tímann. Röntgenmynd af lungum hjá börnum með bráða berkjungabólgu sýnir oftast þanin lungu og gisnar portgrenndar (*perihilar*) íferðir.[5]

Bráð berkjungabólga er oftast vægur sjúkdómur[5, 9] en meðallengd veikinda hjá börnum yngri en 24 mánaða eru 12 dagar. Nokkur hluti barna er lengur með einkenni, eftir 21 dag eru 18% barnanna ennþá með einkenni og 10% þeirra eftir fjórar vikur.[9]

Dánartíðni vegna bráðrar berkjungabólgu er mjög lág. Í Bandaríkunum er dánartíðnin tvö börn af hverjum 100.000 lifandi fæddum.[38] Það eru helst börn sem eru miklir fyrirburar og/eða með undirliggjandi sjúkdóma sem látast vegna bráðrar berkjungabólgu.[5, 38]

Greining og rannsóknir

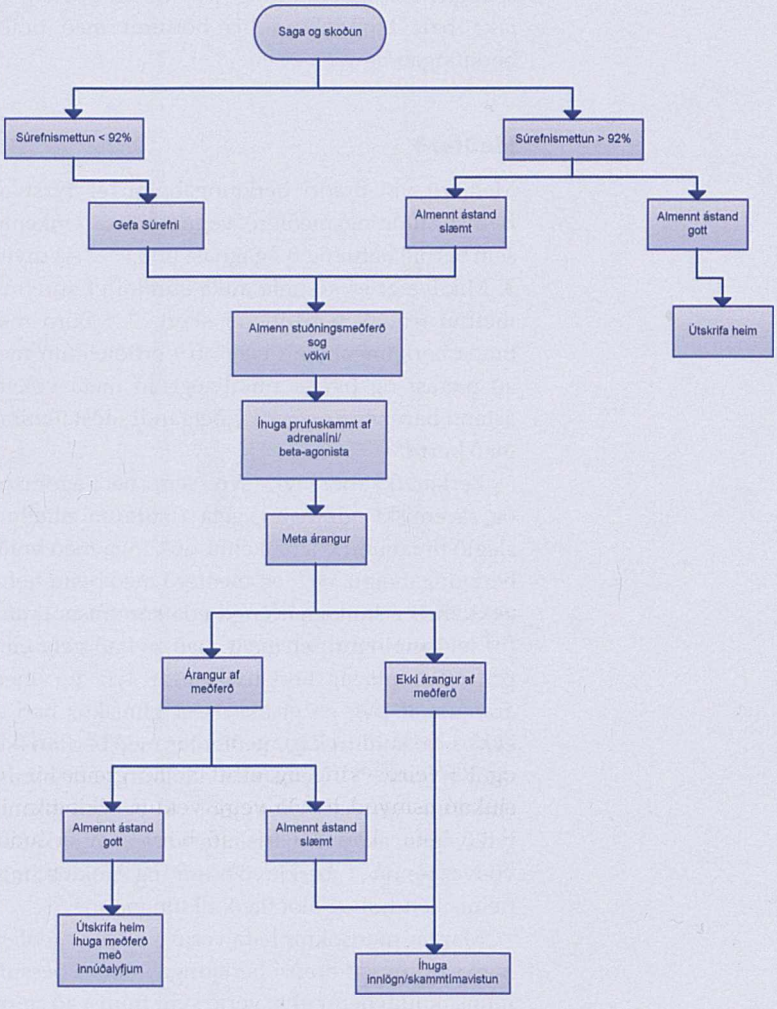
Bráð berkjungabólga er greind samkvæmt sjúkdómsmynd, sjúkrasögu og skoðun sjúklings. Rannsóknir eins og röntgenmynd af lungum, veirusýni og blóðprufur geta stutt við greiningu en eru oftast óþarfar ef klínísk greining liggur fyrir.[3, 6, 7, 17, 18]

Mörg börn með bráða berkjungabólgu eru með gisnar ósértækar íferðir á röntgenmynd af lungum, sem veirur valda í flestum tilfellum (mynd 1 og 2). Því getur röntgenmyndataka af lungum leitt til óþarfa notkunar sýklalyfja og hafa rannsóknir staðfest það.[17, 40]

Þær blóðrannsóknir sem oft eru gerðar hjá börnum með öndunarfærasýkingar á bráðamóttökum eru blóðhagur og CRP (*C-reactive protein*) mæling. Rannsóknir hafa bent á að aukning á hvítum blóðkornum í blóði hefur lága sértækni og jákvætt forspárgildi varðandi mismunagreiningu á milli bakteríu- og veirusýkinga.[17, 41] Mæling á CRP kemur að litlu gagni við greiningu bráðrar berkjungabólgu en ýmsar rannsóknir benda þó til þess að mikil hækkun á CRP geti verið vísbending um alvarlega bakteríusýkingu. Hafa ber það í huga ef barnið er verulega veikt.[42]

Til eru margar aðferðir til að greina hvaða veira veldur bráðri berkjungabólgu, en það hefur ekki áhrif á hvaða meðferð er veitt að vita hver sýkillinn er. Margar stofnanir leita að RS-veirunni hjá sjúklingum með öndunarfæraeinkenni til þess að finna og einangra þá sem eru með smit af veirunni og reyna þannig að hindra útbreiðslu veirunnar. Rannsóknir hafa þó ekki sýnt fram á að þetta gagnist til þess að hindra smit á milli sjúklinga á sjúkrahúsi og bent hefur verið á að betra sé að einangra öll ung börn með bráða neðri loftvegasýkingu, óháð orsök.[3, 6, 7, 17]

Bakteríudreyri (*bacteremia*) og blóðsýking (*sepsis*) í kjölfar bráðrar berkjungabólgu eru mjög



Mynd 3 *Flæðirit fyrir meðhöndlun berkjukvefs með teppu. Miðast við börn yngri en tveggja ára með einkenni berkjukvefs með teppu í fyrsta eða annað sinn.*

sjaldgæfir fylgikvillar og því undantekning ef taka þarf blóðræktun hjá börnum með bráða berkjungabólgu.[43]

Meðferð

Meðferð við bráðri berkjungabólgu er fyrst og fremst stuðningsmeðferð vegna þeirra einkenna sem barnið hefur og lyf gagnast lítið,[2,3,5-8] sjá mynd 3. Mikilvægt er að gefa auka súrefni ef súrefnismettun í blóði barnsins er skert.[3,8,44] Börn með bráða berkjungabólgu eiga oft í erfiðleikum með að nærast og því er mikilvægt að meta vökvaástand barnanna og gera viðeigandi ráðstafanir ef með þarf.[6-8]

Berkjuvíkkandi lyf, svo sem beta-agonistar og racemískt adrenalín, geta í sumum tilfellum slegið tímabundið á einkenni sjúklinga með bráða berkjungabólgu,[5,45,46] en meðferð með þeim hefur ekki áhrif á innlagnarlengd eða súrefnisnotkun.[5,45] Í leiðbeiningum er mælt með því að gefa einn prufuskammt af berkjuvíkkandi lyfi og meta árangur af því, en ef ekki sést klínískur bati er ekki ástæða til frekari meðferðar með berkjuvíkkandi lyfjum.[3,5,6] Í einstaka tilfellum geta klínísk einkenni versnað eftir gjöf á berkjuvíkkandi lyfi vegna aukins hjartsláttarhraða, minnkaðrar vöðvaspennu í berkjuvöðvum og aukins misræmis í öndun og blóðflæði til lungnanna.[45]

Margar rannsóknir hafa verið gerðar á meðferð með sterum við bráðri berkjungabólgu. Í þessum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á að sterar gagnist sem meðferð við bráðri berkjungabólgu og ekki skiptir þá máli hvort sterarnir eru gefnir með innúða, um munn, í æð eða vöðva.[5,30,40,47] Eins fram hefur komið eru helstu bólgufrumurnar daufkyrningar, en sterar hafa mun meiri áhrif á eitilfrumur, auk þess að draga úr fjölda rauðkyrninga, og því gagnlegir í meðferð við astma.[48]

Meðferð með andkólínvirkum lyfjum hefur ekki borið árangur fram yfir lyfleysu.[3,7,49]

Gjöf leukotriene blokka (montelukast) hefur ekki borið árangur fram yfir lyfleysu sem meðferð við bráðri berkjungabólgu af völdum RS-veirunnar.[7,50]

Nokkrar rannsóknir hafa verið gerðar á meðferð með ríbavirín samanborið við lyfleysu. Árangur af ríbavirín-meðferð hefur ekki komið fram í þessum rannsóknum á óyggjandi hátt, en þó hafa rannsóknirnar bent til þess að ríbavirín-meðferð gæti stytt tíma í öndunarvél og stytt innlagnir. Þetta þarfnast frekari rannsókna.[3,5,51]

Sýklalyfjanotkun er algeng við bráðri berkjungabólgu, en þar sem bráð berkjungabólga stafar í flestum tilfellum af veirusýkingu hafa sýklalyf sjaldnast áhrif á gang sjúkdómsins.[3,6,7,52]

Nýlega hafa verið gerðar rannsóknir á gagnsemi ofþrýstins saltvatns til innöndunar við bráðri berkjungabólgu. Hugsanlegt er að saltvatnið dragi úr myndun slímtappa og bjúg í lungnapípunum og minnki þannig teppuna sem einkennir bráða berkjungabólgu. Niðurstöður þessara rannsókna hafa bent til þess að meðferð með 3% saltvatni með úða geti bætt klínískt ástand sjúklinga með bráða berkjungabólgu og stytt legutíma. Þetta þarfnast þó frekari rannsókna.[53,54]

Fyrirbyggjandi aðgerðir

Palívúzumab er einklóna mótefni gegn RS-veirunni sem eingöngu er notað í fyrirbyggjandi skyni. Það er árangursríkt til þess að fyrirbyggja RS-veirusmit og er víða gefið þeim sjúklingum sem eru í áhættu á að veikjast alvarlega af RS-veirunni. Mótefninu er sprautað í vöðva og þarf að gefa það mánaðarlega yfir vetrartímann þegar sýkingartíðni veirunnar er hæst.[3,5,55]

Fylgikvillar

Meirihluti barna sem fær væga bráða berkjungabólgu jafnar sig án fylgikvilla. Fylgikvillar sjást frekast hjá börnum sem fá alvarlega bráða berkjungabólgu og leggjast inn á sjúkrahús. Algengustu fylgikvillarnir eru tengdir öndunarfærum, þar á eftir eru sýkingar, hjarta- og æðavandamál, auk blóðsaltatruflana.[33,56]

Börn sem fá bráða berkjungabólgu eiga oft erfitt með að nærast og drekka vökva og því er hætt við að þau þorni upp. Vökvaþörf er einnig aukin vegna hita og hraðrar öndunar.[6-8]

Eyrnabólga er algengasti fylgikvilli bráðrar berkjungabólgu af völdum RS-veirunnar. Eyrnabólgan getur orsakast af veiru eða bakteríu og ekki er unnt að greina þar á milli af sjúkdómsmyndinni.[5,37]

Alvarlegar bakteríusýkingar í kjölfar bráðrar berkjungabólgu eru fátíðar. Tíðni bakteríudreyra sé hiti yfir 39°C er 0,2% hjá sjúklingum með bráða berkjungabólgu[43] og hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna RS-veirusýkingar finnast bakteríur í blóði, þvagi eða heila- og mænuvökva hjá alls 1,6% sjúklinga.[3,57]

Langtímaáhrif bráðrar berkjungabólgu

Þekkt er að veirusýkingar í öndunarfærum geta valdið berkjuauðreitni tímabundið. Rannsóknir hafa sýnt að berkjuauðreitni er aukin í nokkur ár eftir alvarlega bráða berkjungabólgu af völdum RS-veirunnar[13,39,58] en það hefur hins vegar ekki komið í ljós í kjölfar vægrar bráðrar berkjunga-

bólgu.[59] Börn sem fá bráða berkjungabólgu eru því líklegri en önnur börn til þess að fá endurtekin tímabil hvæsandi öndunar fram að unglingsaldri. En þrátt fyrir það eru börn sem fá bráða berkjungabólgu á fyrsta æviári aðeins lítill hluti þeirra barna sem þarf meðhöndlun vegna astma síðar á ævinni.[10]

Tengsl hafa fundist milli bráðrar berkjungabólgu og þróunar astma á barnsaldri, en þessi tengsl eru umdeild og ekki að fullu skýrð. Í stórri rannsókn var 826 börnum fylgt eftir frá fæðingu til fullorðinsára. Þar kom í ljós að börn sem höfðu fengið bráða berkjungabólgu af völdum RS-veirunnar voru fjórum sinnum líklegri til að hafa endurtekin tímabil með hvæsandi öndun við sex ára aldur en börn sem ekki höfðu fengið bráða berkjungabólgu. Niðurstöður þessarar rannsóknar voru þær að bráð berkjungabólga af völdum RS-veirunnar væri áhættuþáttur fyrir því að fá tímabil með hvæsandi öndun fram til 11 ára aldurs, en við 13 ára aldur væru tengslin horfin.[13] Í annarri rannsókn voru skoðuð börn sem lögðust inn á spítala vegna bráðrar berkjungabólgu af völdum RS-veiru og þar kom í ljós að astmi var algengari á unglingsárum hjá þeim börnum og RS-veiran sjálf því talin sterkur áhættuþáttur.[12] Aðrar veirur en RS-veiran virðast einnig hafa tengsl við astma á barnsaldri og rannsóknir benda til þess að bráð berkjungabólga af völdum rhinoveiru sé jafnvel tengd meiri áhættu á að fá astma.[11, 60] Samband bráðrar berkjungabólgu og astma er því ekki að fullu þekkt og ekki er ljóst hvort sýkingin sjálf leiði til þróunar astma, eða hvort einstaklingum sem eru viðkvæmir fyrir í öndunarfærum sé hættara við að fá bæði alvarlega bráða berkjungabólgu og astma síðar á ævinni.[60]

Samantekt

Bráð berkjungabólga er neðri loftvegasýking sem er algengust hjá börnum yngri en eins árs og einkennist af öndunarerfiðleikum og hvæsandi öndun. Þessi sjúkdómur er í flestum tilfellum vægur, en börn með undirliggjandi sjúkdóma og fyrirburar eru í aukinni hættu á að verða alvarlega veik.

Bráð berkjungabólga er greind út frá einkennum og skoðun sjúklings, en rannsóknir koma að litlu gagni. Mestu máli skiptir stuðningsmeðferð, en berkjuvíkkandi lyf geta bætt ástand sumra barna tímabundið. Ekki hefur verið sýnt fram á gagn af öðrum lyfjum við bráðri berkjungabólgu, ef frá er talið súrefni við súrefnisskorti í blóði og palívizúmab sem fyrirbyggjandi meðferð.

Samband er milli bráðrar berkjungabólgu og astma á æskuárum. Þó er ekki ljóst hvort börn sem eru veik fyrir í lungum fái bæði slæma bráða berkjungabólgu og astma á æskuskeiði, eða hvort sýkingin sjálf leiði til þróunar astma.

Þakkir

Þakkir fær Iðunn Leifsdóttir sérfræðilæknir í myndgreiningu á Landspítala.

Heimildir

1. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Increasing Burden and Risk Factors for Bronchiolitis-Related Medical Visits in Infants Enrolled in a State Health Care Insurance Plan. Pediatr 2008; 122: 58-64.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-Associated Hospitalizations Among US Children, 1980-1996. JAMA 1999; 282: 1440-6.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatr 2006; 118: 1774-93.
4. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole Pathogen in Acute Bronchiolitis: Is There a Role for Other Organisms Apart From Respiratory Syncytial Virus? Pediatr Infect Dis J 2010; 29: e7-e10.
5. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. Lancet 1999; 354: 847-52.
6. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children´s Hospital Medical Center: Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode. www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/bronchiolitis.htm. 14.2.2011
7. Scottish Intercolligate Guidelines Network. Bronchiolitis in children, A national clinical guideline. Edinburgh 2006. www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf 14.2.2011
8. Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S83-S8.
9. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of Illness in Ambulatory Children Diagnosed With Bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 997-1000.
10. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. ETATS-UNIS: Elsevier, New York 1999.
11. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 66-71.
12. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 137-41.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 541-5.
14. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. Arch Dis Child 2002; 87: 546-7.
15. Hubble D, Osborn GR. Acute Bronchiolitis In Children. BMJ 1941; 1: 107-10.
16. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. Arch Dis Child 2003; 88: 1065-9.
17. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and Testing in Bronchiolitis: A Systematic Review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 119-26.
18. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of Primary Infection and Reinfection With Respiratory Syncytial Virus. Am J Dis Child 1986; 140: 543-6.
19. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. J Pediatr 2003; 143 (5, Supplement 1): 133-41.
20. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, Group IS. Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33-35 Weeks in Spain. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 815-20.

21. Bennett Berkeley L, Garofalo Roberto P, Cron Stanley G, et al. Immunopathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. J Infect Dis 2007; 195: 1532-40.
22. Blount RE, Jr., Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 92: 544-9.
23. van den Hoogen BG, de Jong J, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001; 7: 719-24.
24. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The Impact of Dual Viral Infection in Infants Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit Associated with Severe Bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 213-7.
25. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. J Clin Pathol 1970; 23: 7-18.
26. Wong JYW, Rutman A, O'Callaghan C. Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy. Thorax 2005; 60: 582-7.
27. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 201-12.
28. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 115-22.
29. Kristjansson S, Bjarnarson S, Jonsdottir I, Arnadottir T, Wennergren G, Haraldsson A. Inflammatory responses in respiratory syncytial virus and other viral infections in infants: Cytokines, chemokines, and eosinopilic cationic protein. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 (1, Supplement 2): S343-S.
30. Somers CC, Ahmad N, Mejias A, et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 477-85.
31. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. Eur Respir J 1997; 10: 292-300.
32. Everard ML, Swarbrick A, Wrightham M, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child 1994; 71: 428-32.
33. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. Acta Paediatr 2002; 91: 593-8.
34. MacDonald N, Hall C, Suffin S, Alexson C, Harris P, Manning J. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. N Engl J Med 1982; 307: 397-400.
35. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Alaska Native Children. Pediatr 2002; 109: 210-6.
36. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Affected by Cigarette Smoke Exposure and Atopy. Pediatr 2005; 115: e7-14.
37. Kristjánsson S, Skúladóttir H, Sturludóttir M, Wennergren G. Increased prevalence of otitis media following respiratory syncytial virus infection. Acta Paediatric 2010; 99: 867-70.
38. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. Pediatr Infec Dis J 2003; 22: 483-9.
39. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. Arch Dis Child 1992; 67: 482-7.
40. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. Lancet 1996; 348: 292-5.
41. Avner JR, Baker MD. Management of fever in infants and children. Emerg Med Clin North Am 2002; 20: 49-67.
42. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. Curr Opin Pediatr 2005; 17: 56-61.
43. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 258-61.
44. Unger S, Cunningham S. Effect of Oxygen Supplementation on Length of Stay for Infants Hospitalized With Acute Viral Bronchiolitis. Pediatr 2008; 121: 470-5.
45. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD001266.
46. Kristjansson S, Lödrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. Arch Dis Child 1993; 69: 650-4.
47. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: A double-blind, placebo-controlled study. Acta Paediatr 2005; 94: 866-71.
48. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute Anti-inflammatory Effects of Inhaled Budesonide in Asthma. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 32-6.
49. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD001279.
50. Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Montelukast for Acute Bronchiolitis. Pediatr 2008; 122: e1249-55.
51. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (1): www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000181/frame.html. 14.2.2011
52. Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD005189.
53. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD006458.
54. Khalid A-A, Mahmoud S, Bruce LD, Rafah El S, Hella M, Khalid I. Nebulized 5% or 3% Hypertonic or 0.9% Saline for Treating Acute Bronchiolitis in Infants. J Pediatr 2010; 157: 630-4.e1.
55. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatr 1998; 102: 531-7.
56. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. J Pediatr 2003; 143: 142-9.
57. Purcell K, Fergie J. Concurrent Serious Bacterial Infections in 2396 Infants and Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 322-4.
58. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S76-S82.
59. McConnochie KM, D. Mark J, McBride JT, et al. Normal pulmonary function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. J Pediatr 1985; 107: 54-8.
60. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006; 6: 56-61.

Acute bronchiolitis: Diagnosis and management

Acute bronchiolitis is a viral infection of the lower respiratory tract. The infection is frequent among young children and is most commonly caused by the Respiratory Syncytal Virus. The infection causes inflammation and narrowing of the bronchioles which leads to obstructive breathing and respiratory difficulties. The diagnosis is primarily made by clinical examination; laboratory and radiological studies are of little value.

Treatment is principally supportive and symptomatic. The prognosis is generally excellent and the majority of patients recover without sequelae.
The aim of this article is to review the symptoms, diagnosis and treatment of acute bronchiolitis according to current evidence. The epidemiology, pathophysiology and prognosis will also be discussed.

ENGLISH SUMMARY

Oladottir YR, Kristjansson S, Clausen M.
Acute bronchiolitis: Diagnosis and management *Icel Med J 2011; 97: 151-7*
Correspondence: Michael Clausen, mc@landspitali.is
Key words: *acute bronchiolitis, symptoms, diagnosis, treatment.*

Barst: 6. september 2010, - samþykkt til birtingar: 26. janúar 2011
Hagsmunatengsl: Engin

Vísindasjóður Félags íslenskra heimilislækna

Vísinda- og þróunarstyrkir Vorúthlutun 2011

Vísindasjóður Félags íslenskra heimilislækna (FÍH) úthlutar styrkjum til vísinda- og þróunarverkefna á sviði heilsugæslu tvisvar á ári.
Sjóðurinn veitir einnig sérstaka starfsstyrki til slíkrar vinnu.

Umsóknir um vorúthlutun 2011 þurfa að berast sjóðnum fyrir 20. mars næstkomandi og ber að skila rafrænt á þar til gerðum eyðublöðum á heimasíðu FÍH, www.lis.is til Margrétar Aðalsteinsdóttur magga@lis.is Læknafélag Íslands, Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi, ásamt rannsóknar- og fjárhagsáætlunum eða framgangsskýrslu ef um endurumsókn fyrir sama verkefni er að ræða.

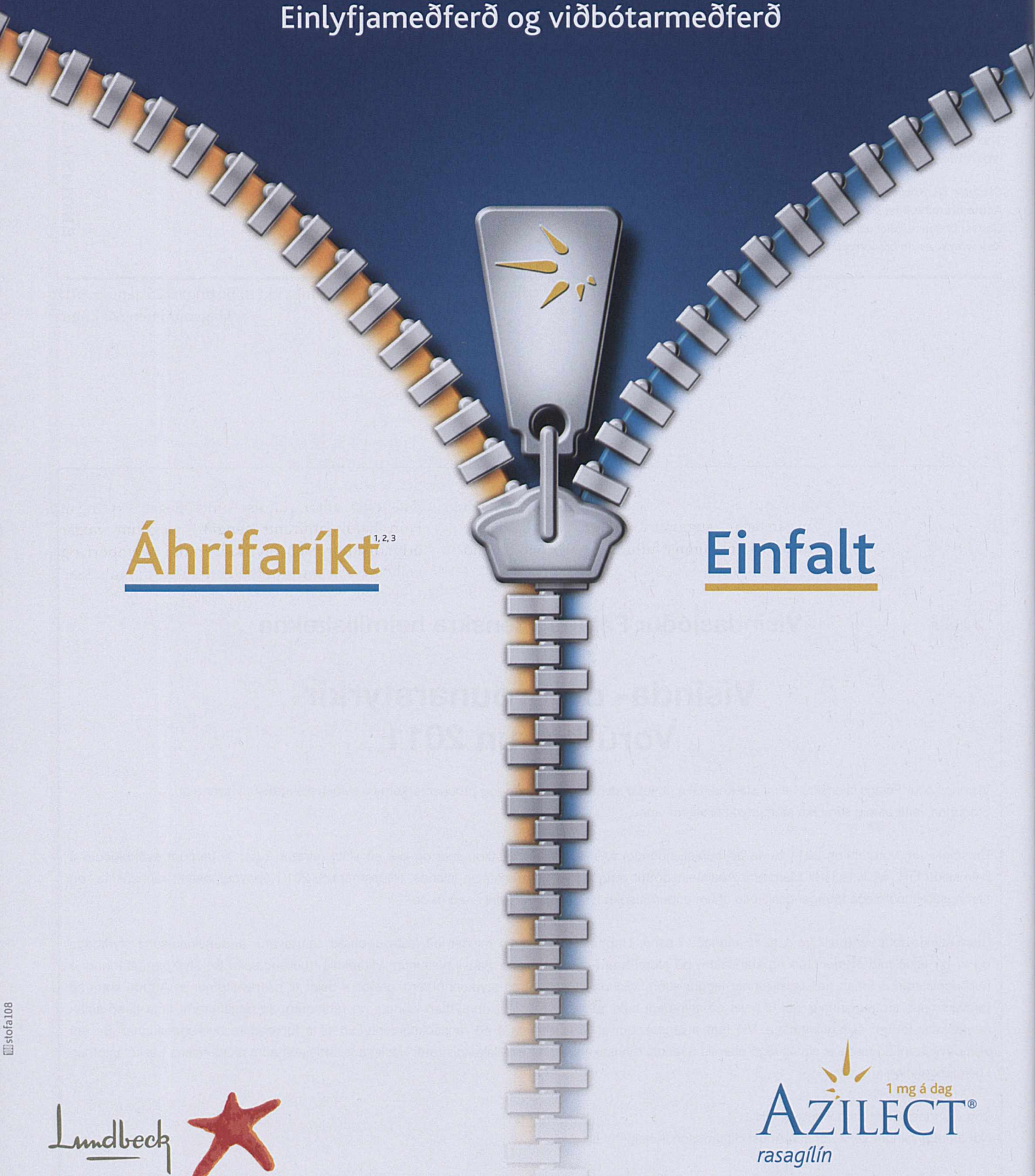
Starfsstyrkir geta verið allt frá 1 til 12 mánaða í senn. Upphæð starfsstyrks miðast við fasta upphæð sem svarar til dagvinnulauna styrkþega og er þá tekið mið af menntun og starfsaldri, þó aldrei hærri en sem svarar dagvinnulaunum yfirlæknis í heilsugæslu. Sé styrkþegi starfandi á heilbrigðisstofnun innan heilsugæslunnar leggur stjórn Vísindasjóðsins til að styrkurinn verði greiddur beint til þeirrar stofnunar. Á móti komi að forsvarsmenn stofnunarinnar sjái til þess að styrkþegi haldi áfram starfi sínu, óbreyttum launum og réttindum, en fái jafnframt tíma til að sinna rannsóknarstörfum á dagvinnutíma. Við mat á umsóknum er lögð áhersla á að rannsóknarverkefnið sé á forsendum heilsugæslunnar. Sé um vísindaverkefni að ræða er einnig lögð áhersla á tengsl rannsakenda við heimilislæknisfræði Háskóla Íslands eða aðra akademíska háskólastofnun í heimilislækningum.

Lög vísindasjóðs eru á heimasíðu FÍH.
Nánari upplýsingar veitir Jóhann Ágúst Sigurðsson (johsig@hi.is)

Stjórn Vísindasjóðs FÍH

VIÐ PARKINSONS SJÚKDÓMI

Einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð



Áhrifaríkt[1, 2, 3]

Einfalt

1 mg á dag

AZILECT®

rasagílín

Einu sinni á dag

Sérlyfjatexti á bls. 193--

Lundbeck

stofa108

Heimildir

1. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59: 1937-43
2. Rascol et al, for the LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor þuctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947-54
3. Parkinson Study Group. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. The PRESTO Study. Arch Neurol 2005; 62: 241-248

Aftur til fortíðar

Sjúkratilfelli og yfirlit um afturvirkt minnisleysi

Magnús Jóhannsson[1]
sálfræðingur

Þórunn Anna Karlsdóttir[1]
deildarlæknir

Engilbert Sigurðsson[1,2]
geðlæknir

Lykilorð: minnisleysi, afturvirkt, taugasálfræðimat.

[1]Geðsviði Landspítala, [2]læknadeild Háskóla Íslands.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Engilbert Sigurðsson
engilbs@landspitali.is

Ágrip

Afturvirkt minnisleysi þar sem mörg ár hverfa skyndilega úr minni er þekkt en sjaldgæft birtingarform minnisröskunar hjá yngra og eldra fólki. Hjá einstaklingum þar sem heilinn verður fyrir þekktum líffræðilegum skaða, svo sem vegna höfuðáverka, er tímabilið sem gleymist yfirleitt ekki talið í árum, heldur oftast í klukkustundum, stundum dögum eða vikum. Í þessari grein er reifuð þekking á afturvirkum minnistruflunum og rakin reynsla 31 árs gamallar konu af óvanalegu löngu afturvirku minnisleysi. Hún hvarf 12 ár til baka í tilveru sinni eftir skyndilegt minnisleysi í kjölfar vonbrigða og áfalls. Hún var í djúpri geðlægð á sama tíma. Rakin er saga hennar og niðurstaða taugasálfræðiprófa, og þekking á afturvirkum minnistruflunum tengd við tilfellið

Inngangur

Afturvirkt minnisleysi (*retrograde amnesia*) felur í sér skerðingu á langtímaminni á upplýsingar sem voru í minni áður en upphaf minnistruflunar átti sér stað.[1] Umfang og alvarleiki minnisleysisins er mismunandi milli einstaklinga. Þar virðast þau svæði heilans sem koma við sögu skipta miklu. Í flestum tilfellum er minnisleysið afmarkað, líkt og í kjölfar vægari höfuðáverka, og nær þá aðeins nokkra daga eða viku aftur í tímann. Í öðrum tilfellum þar sem heilaskaði hefur orðið getur minnisleysið teygt sig ár eða jafnvel áratugi aftur í tímann.[2, 3] Afturvirk minnisskerðing einkennist fyrst og fremst af erfiðleikum í meðvituðu minni (*explicit memory*) fremur en ómeðvituðu minni (*implicit memory*). Með meðvituðu minni er átt við þætti eins og persónulegar minningar og staðreyndir um veröldina.[4, 5] Minnisleysinu fylgir yfirleitt einnig framvirkt minnisleysi (*anterograde amnesia*) þar sem geta til að tileinka sér nýjar upplýsingar beint í kjölfar minnistruflunarinnar er skert. Sú er þó ekki alltaf raunin og lýst hefur verið afmörkuðum tilfellum með alvarlegt afturvirkt minnisleysi en eðlilegt, eða nær eðlilegt framvirkt minni. Minnisleysið hjá þessum hópi virðist frekar eiga sér sálrænar en vefrænar orsakir.[6]

Sjúkratilfelli

Lýst er konu sem var 31 árs, einhleyp og barnlaus. Hún varð fyrir endurteknu einelti í skóla, líkamlegu og andlegu. Eineltið hafði mikil áhrif á líðan hennar og sjálfsmynd æ síðan. Konan leitaði fyrst á geðdeild 2003 vegna svefnleysis og langvarandi verkja. Hún hafði þá ítrekað leitað til heimilislæknis og á slysa- og bráðamóttöku vegna ýmissa verkjakvartana. Fyrsta innlögn hennar á geðdeild var árið 2004 og síðan fylgdu margar og langar innlagnir vegna geðlægða, sjálfsvígshugsana, sjálfskaða, félagskvíða og óöryggis. Hún hafði einnig margar greiningar vegna líkamlegra kvilla og verkja, en á þeim hafa ekki alltaf fundist líffræðilegar skýringar. Hún hafði jafnframt gengið í gegnum vægar örlyndislotur með ofvirkni, minni svefnþörf og vellíðan. Þær lotur höfðu aldrei leitt til innlagnar. Í hennar augum höfðu verkir og þunglyndi með lamandi kvíða reynt mest á hana. Reynt hafði verið að bæta líðan hennar í innlögnum með ýmsum þunglyndis- og sveiflustillandi lyfjum, auk geðrofslyfja, kvíðalyfja, svefnlyfja og verkjalyfja. Hún hafði einnig verið í viðtölum og farið í raflækningar (*electroconvulsive therapy*). Þessar meðferðir höfðu skilað mismiklum árangri, oft fremur skammvinnum. Félagslegar aðstæður á hverjum tíma höfðu stjórnast talsvert af líðan hennar. Ofþyngdarvandi var vaxandi. Mat starfsfólks var að um greindan og hæfileikaríkan einstakling væri að ræða sem væri skapmikill og afar viðkvæmur fyrir höfnun í samskiptum og að það litaði mjög samskipti hennar við starfsfólk og ættingja í innlögnum.

Konan var lögð inn sem oftar síðsumars vegna þunglyndis og sjálfsvígshugsana. Lyfjabreytingar og viðtöl skiluðu ekki greinanlegum árangri þegar tveir mánuðir voru liðnir frá innlögn. Fyrir innlögn bjó hún heima hjá foreldrum sínum en var í talsverðum samskiptum við kunningja og vini á Facebook. Kærasti batt endi á samband þeirra í gegnum tölvu um mánuði eftir innlögn, um þremur vikum áður en minnisröskunin varð. Konan var þá búin að vera stöðugt langt niðri, fann fyrir miklu vonleysi og var með viðvarandi sjálfsvígshugsanir. Hennar haldreipi á þeim tíma var að hún gæti fengið að fara í raflækningar til

að ná sér upp úr þunglyndinu, en raflækningar höfðu í einhverjum tilvikum bætt líðan hennar í fyrri innlögnum. Læknir hennar féllst ekki á það í ljósi lítils árangurs af raflækningum við meðferð hennar veturinn fyrir innlögnina. Þann vetur fór hún í alls rúmlega 30 skipti í raflækningar með litlum árangri. Í síðasta skiptið kom raunar upp verulegt blóðþrýstingsfall í svæfingu og var raflækningum þá hætt. Afstaða læknisins olli henni miklum vonbrigðum.

Um miðjan október yfirgaf hún geðdeildina fremur illa klædd án þess að láta starfsfólk vita hvert hún væri að fara. Sérfræðingur hennar var þá nýfarinn í námsleyfi. Konan hafði lagt mikla áherslu á að komast í raflækningar daginn sem hann fór og var mjög ósátt við höfnun hans á þeirri ósk. Í ljósi sögu um þunglyndi og viðvarandi sjálfsvígshugsana var hafin leit að henni eftir að hún svaraði hvorki hringingum móður né starfsfólks á deild. Nokkrum klukkustundum síðar fannst hún við Reykjavíkurhöfn. Þar sat hún við smábátabryggju með fæturna í sjónum. Lögreglan flutti hana á bráðamóttökuna í Fossvogi vegna hættu á að líkamshiti hennar kynni að hafa lækkað.

Skoðun við komu í Fossvog

Ung kona í yfirþyngd með dapurlegt yfirbragð. Líkamshiti 37° Celsíus. Áttuð á stað, stund og eigin persónu. Fylgdi fyrirmælum en var sein í tilsvörum. Engin áverkamerki. Skor á Glasgow Coma Scale 15. Ekkert fannst óeðlilegt við hjarta- og lungnahlustun og kviðskoðun var eðlileg. Ekkert fannst við skoðun sem benti til lyfjaeitrunar.

Rannsóknir í Fossvogi

Blóðprufur: Hækkuð hvít blóðkorn (15), en hafði verið með hækkuð hvít frá því um mitt ár og á methotrexati vegna gigtsjúkdóms samhliða geðlyfja- og verkjalyfjameðferð. Elektrólýtar, blóðsykur, CRP og CK innan viðmiða. Etanól og parasetamól fundust ekki í blóði.

Konan stakk af frá bráðamóttöku í Fossvogi, átti að hafa yfirsetu en það brást. Lögreglumenn fundu hana á ný og komu með hana aftur í Fossvog. Klínískt ástand var óbreytt við endurkomu. Hún strauk á ný skömmu síðar en var loks flutt á geðdeild á ný. Við komu á geðdeild var hún mikið breytt samkvæmt lýsingu starfsfólks á deildinni þar sem hún hafði áður legið endurtekið inni. Hún virtist ekki þekkja starfsfólkið, talaði í litlu samhengi og kannaðist ekki við að hafa verið á deildinni áður. Töldu sumir í hópi starfsmanna að hún væri í einhvers konar „leik" og lögðu allhart að henni að „hætta að láta svona".

Sérfræðingur hennar kom til vinnu fjórum dögum eftir að þessi skyndilega breyting varð á atferli konunnar. Læknirinn þekkti til hennar allt frá fyrstu innlögn 2004 og varð strax ljóst að veruleg og skyndileg breyting hafði orðið á minni hennar og líðan. Í fyrsta lagi mundi hún ekki hver hann var eða hvað hann héti. Í öðru lagi var yfirbragð hennar og framkoma allt öðruvísi en áður. Hún var ekki lengur áberandi döpur, talaði öðruvísi, flissaði og gerði grín að því að hann væri „fínn í tauinu". Konan var ekki lengur 31 árs, heldur 19 ára unglingur sem var eins og unglingur í talsmáta og háttum og skildi ekkert í því hvað hún væri að gera inni á deildinni. Í viðtali með móður hennar næsta dag var ástandið óbreytt. Hún taldi sig búa þar sem fjölskyldan hafði búið þegar hún var 19 ára og taldi látna ömmu enn á lífi. Þegar henni var sagt að amman væri látin varð það henni gífurlegt áfall í viðtalinu. Hún vissi ekki að systir hennar ætti orðið börn, þótt hún hefði mikið verið í kringum þau á síðustu árum, og kannaðist ekki við maka systurinnar.

Ákveðið var að fá taugasálfræðilegt mat sem var gert tæpum tveim vikum eftir að minnisröskunin kom fram. Á þeim tíma var lund hennar áfram mun betri en áður en minnisröskunin kom fram þótt hún væri ráðvillt, kvíðin og vissi ekki alltaf hverjum hún ætti að trúa. Hún kunni ekki lengur að nota Facebook og þurfti að læra á þær samskiptasíður upp á nýtt, en gat notað irc-ið, sem hún hafði lært að nota árið 1993 og notaði síðan í mörg ár til samskipta.

Taugasálfræðilegt mat

31 árs kona inniliggjandi á móttökugeðdeild. Hún fékk skyndilegt afturvirkt minnisleysi fyrir tæpum tveim vikum. Óskað er eftir taugasálfræðilegu mati með tilliti til minniserfiðleika.

Stutt saga sjúklings fyrir matið:

Uppalin í Reykjavík og í litlum bæ úti á landi. Henni gekk alltaf vel í skóla. Aðspurð um mánuð og ár sagðist hún vita að það væri október 2009, sér hafi verið sagt það af starfsmönnum deildarinnar, en sér finnist eins og það væri júlí árið 1997. Hún sagðist ekkert muna úr lífi sínu undanfarin 12 ár að undanskilinni einni minningu sem hefði komið til baka nokkrum dögum áður. Hún myndi að hafa unnið um tíma á verkfræðistofu sem tækniteiknari. Að öðru leyti myndi hún ekki neitt og sagðist oft ekki viss hvað væri raunveruleiki og hvað draumur. Þetta ylli sér óþægindum og

hræðslu. Sem dæmi nefndi hún að allir í fjölskyldu hennar væru skyndilega orðnir svo gamlir og henni hefði krossbrugðið þegar hún sá sjálfa sig í spegli þar sem hún væri búin að eldast og bæta mikilli þyngd á sig. Hún sagðist hafa tárast þegar hún frétti að amma sín væri ekki lengur á lífi, hún hafi víst látist fyrir nokkrum árum. Einnig væri skrýtið að hún þekkti ekki börn systur sinnar sem fæddust á síðustu 10 árum. Aðspurð um hver væri forsætisráðherra nefndi hún Davíð Oddsson. Hún sagði árið 1997 vera sér stöðugt í huga. Henni fannst að framundan væri að fara á síldarævintýri á Siglufirði með vinkonu sinni um verslunarmannahelgina til að sjá hljómsveitina Sóldögg. Aðspurð um uppáhalds hljómsveitir nefndi hún Nirvana, the Prodigy, Sálina hans Jóns míns og SS Sól. Hún segist að ráði geðlæknis síns hafa verið að fara í gegnum fjölskyldumyndir frá síðustu 12 árum með móður sinni í þeirri von að það hjálpi sér að rifja upp. Á sama tíma segist hún hrædd við að fá fréttir af fleiri áföllum sem hafi orðið á síðustu 12 árum líkt og andlát ömmu hennar.

Aðspurð um aðdraganda minnisleysisins sagðist hún, tæpum tveim vikum eftir að hún fór niður að höfn, muna eftir að fara af deildinni út í sjoppu á Vesturgötu og kaupa sér appelsín. Eftir það hefði hún farið niður á bryggju hjá hvalaskoðuninni, sest niður og hugsað um að fara í sjóinn til að enda líf sitt. Eftir það væru hlutirnir í móðu nema hún myndi að komið var með hana hingað inn á geðdeild, í húsnæði þar sem hún kannaðist ekki við sig. Hún hefði ekki heldur þekkt starfsfólkið, þrátt fyrir að hafa verið sagt að hún hefði verið þar fyrr um daginn og innlögð í margar vikur. Hún segist ekki taka eftir sérstökum breytingum á minni eða öðrum þáttum eftir þessa atburðarás en segist þreytt, kvíðin og ráðvillt.

Eftirfarandi próf voru lögð fyrir konuna, en öll eru þau hluti af því taugasálfræðimati sem stuðst er við á geðsviði Landspítala: *Áttunarspurningar*. *Tafarlaust og seinkað yrt minni* var metið með sögum (rökrænt minni, WMS-III) og orðalista (*RAVLT*). *Tafarlaust og seinkað óyrt minni* var metið með flókinni Rey-mynd og kennslaminni fyrir andlit (Andlit I og II, WMS-II). *Sjónræn úrvinnsla* var metin með endurgerð á flókinni Rey-mynd, klukkuprófi (teikning og lestur á klukkum) og línuprófi (gaumstol). *Athygli, einbeiting og stýring (executive function)* var metin með talnakóðun (*Digit Symbol*) og talnaröðum (*Digit Span*) úr WAIS-III, slóðarprófi A og B, orðaflæði H, F, S, dýr (*Verbal Fluency*) og mati á hjakktilhneigingu.

Tafla I. *Niðurstöður taugasálfræðilegs mats út frá prósenturöð.*

Svið hugrænnar færni	Próf	Stig/hámarksstig	Prósenturöð (viðmið****)
Áttun	**Áttunarspurningar**	0 / 113*	-
Yrt minni	**Sögur (WMS-III)**		
	Saga A		
	Tafarlaust	18 / 25	70[22]
	Seinkað	14 / 25	55[22]
	Kennsl	15 / 15	95[22]
	Saga B		
	Tafarlaust (1)	11 / 25	40[22]
	Tafarlaust (2)	20 / 25	75[22]
	Seinkað	17 / 25	60[22]
	Kennsl	15 / 15	95[22]
	Orðalisti (RAVLT)		
	Tafarlaust	57 / 75	70[23]
	Seinkað	13 / 15	70[23]
	Kennsl	15 / 15	95[23]
Óyrt minni	**Kennslaminni (andlit)**		
	Tafarlaust	38 / 48	50[22]
	Seinkað	39 / 48	60[22]
	Rey-mynd (flókin)		
	Tafarlaust	26 / 36	75[24]
	Seinkað	27 / 36	80[24]
Skammtímaminni	**Talnaraðir (WAIS-RNI)**		
	Áfram	5 / 9	5[25]
Merkingarminni	**Orðaflæði**[23]		
	Dýr	19 / -***	30[26]
Stýring	**Slóðarpróf B**		
	Tími í sekúndum	90	15[27]
	Villur	0	-
	Talnaraðir (WAIS-R NI)		
	Afturábak	5 / 9	40[25]
	Orðaflæði[23]		
	H	11 / -***	25[26]
	F	10 / -***	18[26]
	S	8 / -***	8[26]
	Hjakkpróf[23]	Rétt***	-
Sjónrænt/hreyfihraði	**Rey-mynd (flókin)**		
	Endurgerð	36 / 36	75[24]
	Tími í sekúndum	240	80[24]
	Slóðarpróf A		
	Tími í sekúndum	22	80[27]
	Villur	0	-
	Klukkupróf[23]		
	Tölur	Rétt**	-
	11:10	Rétt **	-
	Línupróf[23]	Rétt **	-
	Talnakóðun (WAIS-III)		
	Fjöldi réttra tákna	63***	20[28]

* Því fleiri stig þeim mun verri áttun.
** Aðeins gefið rétt eða rangt á þessu prófi.
*** Á ekki við, persónubundið hvað hver og einn getur mörg atriði.
**** Þar sem ekki eru til íslensk viðmið er notast við erlend viðmið fyrir öll prófin að undanskildu Orðaflæðisprófi. Viðmið og upplýsingar fyrir hvert próf eru birt í heimildaskrá samkvæmt tilvísunarnúmerum í töflunni.

Taugasálfræðileg frammistaða

Niðurstöður taugasálfræðimats sýndu ekki vitræna skerðingu. Skor eru sýnd í töflu I. Hún var fulláttuð á stað og stund. Frammistaða á taugasálfræðilegum prófum telst innan eðlilegra marka. Átti það jafnt við um yrt sem óyrt minni. Hafa ber í huga að ofangreind minnispróf meta eingöngu getu til að læra nýja hluti en ekki getu til að rifja upp fyrri minningar. Sjónræn úrvinnsla sem og athygli og einbeiting voru innan eðlilegra

marka. Fram komu vægir erfiðleikar í verkefnum sem reyna á stýringu (*executive function*).

Aðrar rannsóknir

Gerð var tölvusneiðmyndarannsókn við bráðakomu sjúklings í Fossvog og segulómun af höfði tveim vikum síðar eða um líkt leyti og taugasálfræðiprófunin fór fram. Niðurstöður tölvusneiðmyndarannsóknar voru eðlilegar. Við segulómun var notast við T2 vigtaðar myndir við segulstyrk 1.5 T og lögð áhersla á skoðun milliheila (*diencephalon*) og annarra minnistengdra svæða. Ekki komu fram sjúklegar segulskinsbreytingar í heilavef, heilastofni né litla heila (*cerebellum*) í þeim rannsóknum.

Niðurstaða og eftirfylgd

Hvað minni áhrærir þá kom fram í sögu afturvirkt minnisleysi fyrir síðastliðnum 12 árum og að auki stutt tímabil af framvirku minnisleysi sem talið var í klukkustundum fremur en dögum skömmu eftir að konan týndist. Henni var ráðlagt að fylgjast með þegar minningar færu að koma til baka og hún hvött til að skrá þær niður í dagbók. Líklegt var talið að afturvirka minnisleysið myndi ekki endilega koma að fullu til baka og henni tjáð það.

Engin vefræn skýring fannst á þessu óvenju langvinna afturvirka minnisleysi, hvorki í myndgreiningu né taugasálfræðilegum prófum. Minnið kom að verulegu leyti til baka á 10-12 vikum, en þó alls ekki að öllu leyti. Hún man til dæmis enn ekki eftir fólki sem hún hittir og hafði kynnst á tímabilinu 1997 til 2009, og einnig man hún ekki eftir meiriháttar viðburðum innan fjölskyldunnar eins og andláti og útför móðurömmu sem lést 2005. Hún man nú vel eftir hundi sem fjölskyldan átti en ekki eftir ákveðnum þáttum sem tengdust honum og því hvers vegna fjölskyldan varð að láta hann fara að lokum. Hún virðist enn detta aðeins í og úr hvað varðar minni á þetta tímabil samkvæmt móður sem segist af og til þurfa að rifja ýmislegt upp með henni.

Yfirlit

Sálrænt minnisleysi (*psychogenic eða dissociative amnesia*) er klínískt heilkenni sem einkennist af minnisröskun sem á sér ekki greinanlegar vefrænar skýringar. Algengi heilkennisins er lágt en nákvæmar algengistölur hafa ekki verið settar fram. Fyrstu skráðu tilfellunum var lýst á seinni hluta 19. aldar, en svo virðist sem fjöldi greindra tilfella hafi aukist á síðari árum. Tvenns konar ástæður hafa verið settar fram sem skýring á þessari aukningu. Annars vegar aukin vitund um greininguna meðal heilbrigðisstarfsmanna, hins vegar kemur til greina að um ofgreiningu geti verið að ræða hjá sefnæmum einstaklingum.[7] Sálrænt minnisleysi getur ýmist verið aðstæðubundið eða almennt.[8, 9] Aðstæðubundið minnisleysi (*situation specific amnesia*) vísar til minnisleysis sem nær yfir ákveðna atburði eða afmarkaða hluta tiltekins atburðar. Þetta geta verið aðstæður eins og þegar framinn er alvarlegur glæpur (til dæmis morð) eða einstaklingur verður fórnarlamb alvarlegs glæps eða ofbeldis (til dæmis kynferðisofbeldis). Í flestum tilfellum leiða þessir atburðir þá einnig til áfallastreituröskunar (*post-traumatic stress disorder*). Almennt sálrænt minnisleysi (*global psychogenic amnesia*) einkennist hins vegar af skyndilegu minnisleysi á sjálfsævisögulega atburði. Í flestum tilfellum nær minnisleysið þá mörg ár aftur í tímann og því fylgir oft tímabil ráps (*wandering*) þar sem einstaklingarnir tapa oftar en ekki þekkingu á sjálfum sér tímabundið.[10]

Tilgreindir hafa verið þrír meginflokkar vandamála sem teljast algengir undanfarar sálræns minnisleysis: 1. áföll, 2. þunglyndi og loks 3. fyrri saga um tímabundið minnisleysi af vefrænum toga. Hvað áföllin snertir er helst um að ræða alvarlegan streituvaldandi atburð eins og hjónabandserfiðleika, verulegt tilfinningalegt ósætti eða fjárhagsvandræði. Þunglyndið er þá djúpt, með eða án sjálfsvígshugsana, og virðist alvarlegt þunglyndi gera einstaklinga viðkvæmari fyrir áhrifum streitu og áfalla á minni. Saga um tímabundið minnisleysi af vefrænum toga er til dæmis þekkt í kjölfar flogaveiki, raflækninga, höfuðáverka eða misnotkunar áfengis.[11]

Klínísk einkenni þessara einstaklinga og frammistaða þeirra í taugasálfræðilegum verkefnum getur verið áþekk því þegar um minnisleysi af vefrænum toga er að ræða. Til að mynda muna þeir í sumum tilfellum einstaka atburði frá tímabilinu sem minnisleysið nær yfir en lýsa þessum minningum oft sem undarlegum og framandi.[9] Rannsóknir hafa sýnt að frammistaða í minnisverkefnum er nokkuð breytileg hjá þessum hópi.[10] Afturvirkt sjálfsævisögulegt minni mælist skert eins og gefur að skilja, en aðrir þættir eins og framvirkt minni og merkingarminni (*semantic memory*) virðast ýmist sýna skerðingu eða vera innan eðlilegra marka.[12-15] Skammtímaminni og ómeðvitað minni eru í langflestum tilfellum innan eðlilegra marka líkt og aðrir þættir hugrænnar færni, svo sem einbeiting, athygli og stýring.[9, 10, 16]

Umræða

Í tilfelli konunnar sem rakið var að ofan er ljóst að hún er með þætti úr öllum flokkunum þremur sem nefndir voru sem áhættuþættir hér að ofan. Hún var undir miklu álagi vegna langvinns þunglyndis og sjálfsvígshugsana, svaraði ekki meðferð, unnusti sagði henni upp í gegnum netið og hún fékk neitun við því að fara í þá meðferð við þunglyndinu sem hún taldi líklegasta til að bæta líðan sína, raflækningar. Hún hafði einnig fengið skammvinna minnistruflun í tengslum við raflækningameðferð og töku ofskammta af lyfjum í sjálfsvígstilgangi nokkrum árum áður en minnistruflunin kom fram.

Margvíslegar kenningar hafa verið settar fram um undirliggjandi orsakir sálræns minnisleysis og hefur tilvist heilkennisins jafnvel verið dregin í efa.[17-20] Enn skortir á þekkingu á tilurð tilfinningatengdra minninga og vitneskju um hvaða svæði heilans liggja þar að baki. Þrátt fyrir þetta virðist vera sátt um að þegar rætt er um sálrænt minnisleysi og minnisleysi af vefrænum toga sé ekki um tvo aðskilda flokka minnisraskana að ræða heldur samverkandi þætti sem ekki sé alltaf auðvelt að greina að.[21] Sýnt hefur verið fram á að streituvaldandi þættir geta haft áhrif á þau svæði heilans (*temporal/diencephalic system*) sem gera okkur kleift að tileinka okkur og festa í minni nýja þekkingu. Í samræmi við þetta hefur verið bent á að hið sama geti átt við um önnur svæði heilans, svo sem framheilann. Framheilinn gerir okkur kleift að skipuleggja og stjórna daglegum athöfnum, þar á meðal að kalla fram minningar. Samkvæmt þessum hugmyndum geta streita og áföll haft hamlandi áhrif á skipulagshæfni og stýringu (*control/executive system*) framheilans og þar af leiðandi getu hans til að kalla fram sjálfsævisögulegar minningar. Líkurnar á að þetta gerist eru taldar aukast til muna eigi einstaklingurinn sér fyrri sögu um þunglyndi og minnisleysi af vefrænum toga sem síðan leiðir til afturvirka minnisleysisins.[11]

Ljóst er að sálrænt minnisleysi er margslungið heilkenni með breytilegu birtingarformi. Oft á tíðum getur verið torvelt að aðgreina það frá minnisleysi af vefrænum toga. Þegar meta á afturvirkt minnisleysi er því mikilvægt að hafa í huga jafnt sálfélagslega sem vefræna þætti svo greining og meðferð verði sem traustust.

Þakkir

Höfundar þakka Maríu K. Jónsdóttur taugasálfræðingi fyrir yfirlestur yfirlitshluta handrits og ábendingar og Kristínu Hannesdóttur taugasálfræðingi fyrir yfirlestur handrits og ábendingar.

Heimildir

1. Ribot T. Les maladies de la memoire (English translation: Disease of memory). Appleton-Century-Crofts, New York 1881.
2. Reed JM, Squire LR. Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. J Neurosci 1998; 18: 3943-54.
3. Kapur N, Brooks DJ. Temporally-specific retrograde amnesia in two cases of discrete bilateral hippocampal pathology. Hippocampus 1999; 9: 247-54.
4. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Neurobiol Learn Mem 2004; 82: 171-7.
5. Squire LR. Memory and brain systems: 1969-2009. J Neurosci 2009; 29: 12711-6.
6. Markowitsch HJ. Psychogenic amnesia. Neuroimage 2003; 20 Suppl 1: S132-8.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Tex Revision ed. American Psychiatric Association, Washington DC 2000.
8. Kopelman MD. Amnesia: organic and psychogenic. Br J Psychiatry 1987; 150: 428-42.
9. Kopelman MD. Disorders of memory. Brain 2002; 125: 2152-90.
10. Serra L, Fadda L, Buccione I, Caltagirone C, Carlesimo GA. Psychogenic and organic amnesia: a multidimensional assessment of clinical, neuroradiological, neuropsychological and psychopathological features. Behav Neurol 2007; 18: 53-64.
11. Kopelman MD. Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: An exeptionally critical view. Cogn Neuropsychol 2000; 17: 585-621.
12. Kessler J, Markowitsch HJ, Huber M, Kalbe E, Weber-Luxenburger G, Kock P. Massive and persistent anterograde amnesia in the absence of detectable brain damage: anterograde psychogenic amnesia or gross reduction in sustained effort? J Clin Exp Neuropsychol 1997; 19: 604-14.
13. Mackenzie Ross S. Profound retrograde amnesia following mild head injury: organic or functional? Cortex 2000; 36: 521-37.
14. Markowitsch HJ, Calabrese P, Fink GR, et al. Impaired episodic memory retrieval in a case of probable psychogenic amnesia. Psychiatry Res 1997; 74: 119-26.
15. Markowitsch HJ, Kessler J, Russ MO, Frolich L, Schneider B, Maurer K. Mnestic block syndrome. Cortex 1999; 35: 219-30.
16. Baird AD, McKay RT. Psychological factors in retrograde amnesia: self-deception and a broken heart. Neurocase 2008; 14: 400-13.
17. De Renzi E, Lucchelli F, Muggia S, Spinnler H. Persistent retrograde, amnesia following a minor trauma. Cortex 1995; 31: 531-42.
18. Lucchelli F, Muggia S, Spinnler H. The 'Petites Madeleines' phenomenon in two amnesic patients. Sudden recovery of forgotten memories. Brain 1995; 118: 167-83.
19. Stracciari A, Ghidoni E, Guarino M, Poletti M, Pazzaglia P. Post-traumatic retrograde amnesia with selective impairment of autobiographical memory. Cortex 1994; 30: 459-68.
20. Tasman A, Goldfinger SM, ed. American Psychiatric Press Review of Psychiatry. American Psychiatric Press, Washington DC 1991.
21. Markowitsch HJ. Organic and psychogenic retrograde amnesia: two sides of the same coin? Neurocase 1996; 2:357-71.
22. Wechsler D. WMS-III Administration and Scoring Manual. The Psychological Corporation, San Antonio Tex 1997.
23. Strauss E, Sherman, EMS, Spreen OA. Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 3 ed. University Press, Oxford 2006.
24. Meyers J, Meyers, K. Rey Complex figure and the Recognition Trial: Professional manual. Supplementary norms for children and adolescents. Psychological Assessment Resources, Odessa FLA 1996.
25. Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC. WAIS-R as a Neuropsychological Instrument. The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, Toronto 1991.
26. Karlsson AÖ. Íslensk viðmiðunargildi fyrir orðaflæðispróf. Háskóli Íslands, Reykjavík 2004.
27. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19: 203-14.
28. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. The Psychological Corporation, New York 1981.

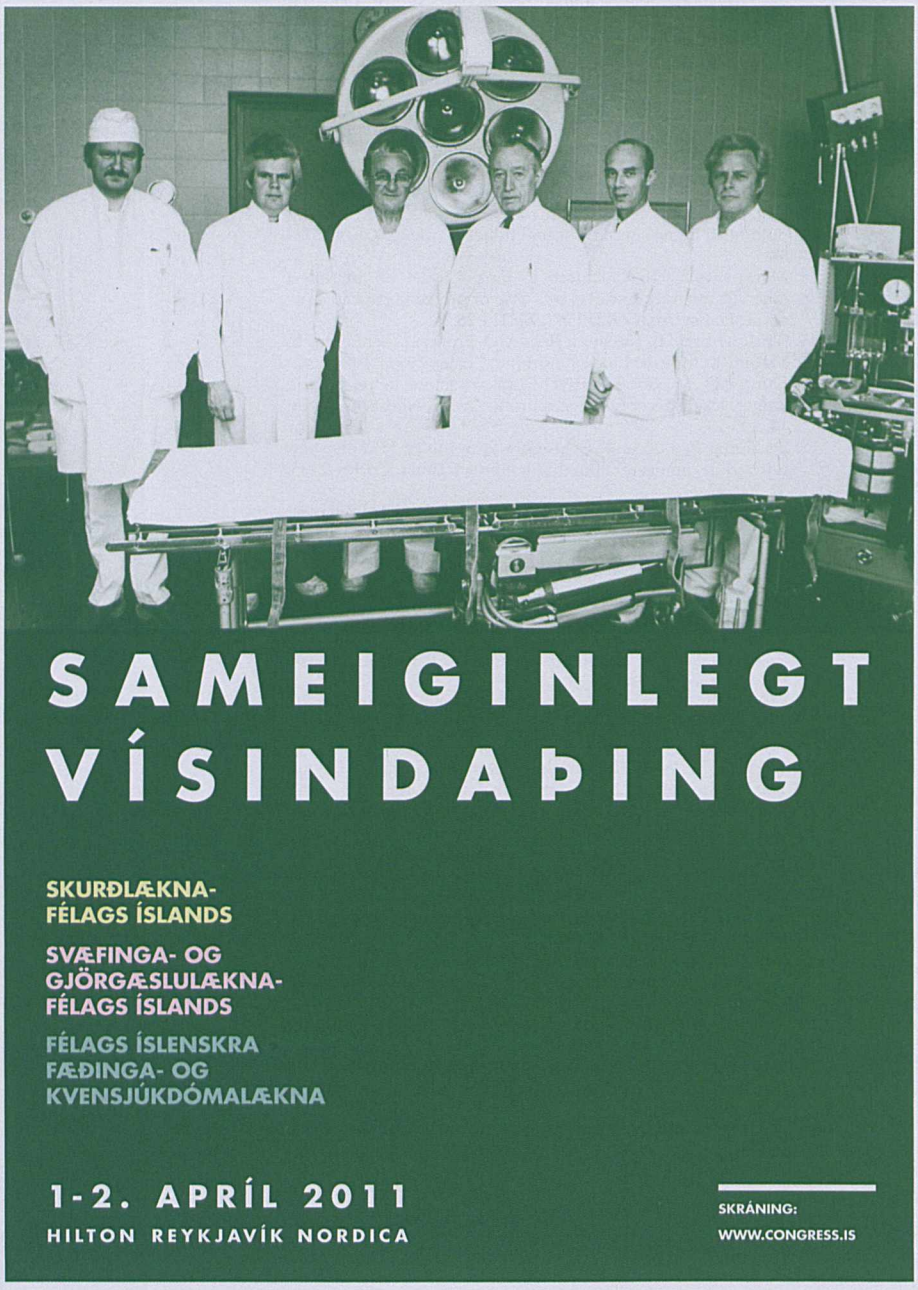
ENGLISH SUMMARY

Back to the past. Case report and review on retrograde memory loss

Retrograde memory loss where many years disappear suddenly from memory is a known but rare form of memory disturbance among young and old subjects. For those whose brain is affected by a known organic damage such as head trauma the time lost from memory is usually not counted in years, but typically hours or sometimes days or weeks. We review in this article current knowledge on retrograde memory loss as we describe the experience of a 31 year old woman who experienced an unusually long form of retrograde amnesia. She developed the memory loss in the wake of disappointment and a life event. At the time she had major depression. Having described the case and presented the results of neuropsychological testing, we associate her story with the state of knowledge on retrograde memory loss.

Johannsson M, Karlsdottir TA, Sigurdsson E.
Back to the past. Case report and review on retrograde memory loss *Icel Med J 2011; 97: 159-64*
Key words: Memory loss, retrograde, neuropsychological testing.
Correspondence: Engilbert Sigurðsson, engilbs@landspitali.is

Barst: 7. nóvember 2010, - samþykkt til birtingar: 18. janúar 2011
Hagsmunatengsl: Engin



Tilfelli mánaðarins

Bergrós K. Jóhannesdóttir[1]
læknanemi á 6. ári

Sólveig Helgadóttir[2]
kandídat

Felix Valsson[2]
svæfinga- og gjörgæslulæknir

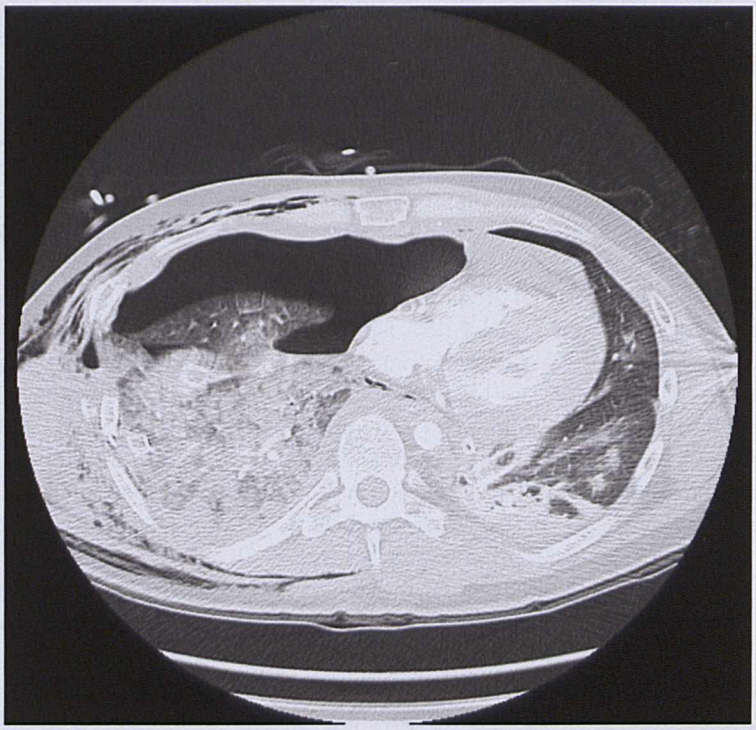
Maríanna Garðarsdóttir[4]
röntgenlæknir

Tómas Guðbjartsson[1,3]
brjóstholsskurðlæknir

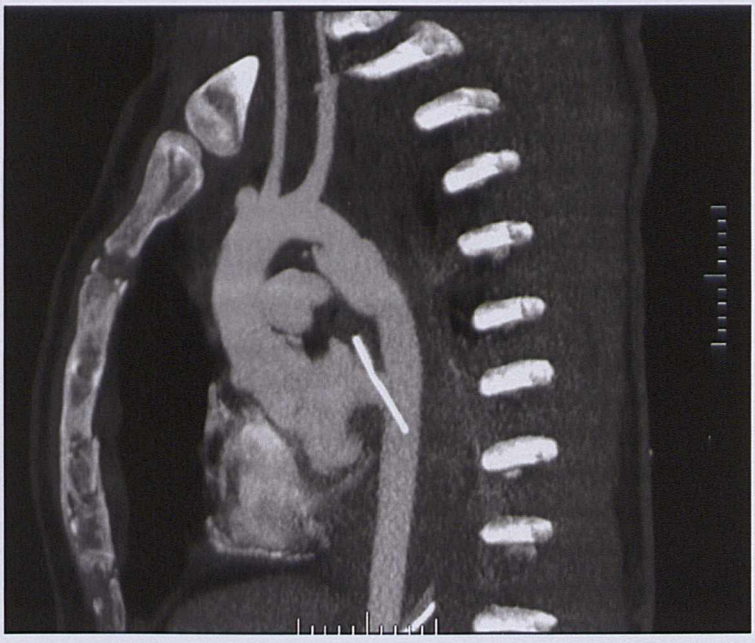
Tilfelli

Rúmlega þrítugur karlmaður slasaðist illa þegar bifreið sem hann var farþegi í rann niður bratta hlíð á NA-landi. Hann var fluttur með mikla áverka á brjóstholi og mjóbaki til Egilsstaða, svæfður og fluttur með sjúkraflugi á Landspítala. Við komu þangað, fimm klukkustundum eftir slysið, mældist blóðþrýstingur 100/60 mmHg og púls 110, pH í slagæðablóði var 6,8 og pO_2 65mmHg. Blóðrauði var 100 g/L og væg hækkun á hjarta-, lifrar- og brisensímum. Fengnar voru tölvusneiðmyndir sem sýndar eru á myndum 1 og 2.

Hvaða áverka má sjá á tölvusneiðmyndunum og hver þeirra getur valdið skyndilegri blæðingu? Hver eru næstu skref í meðferð?



Mynd 1.



Mynd 2.

Lykilorð: rof á ósæð, lost, fjöláverki, bílslys, lungnamar, fleiðruholsblæðing.

Barst: 22.12.10
- samþykkt: 11.2.11

[1]Læknadeild Háskóla Íslands,[2]hjarta- og lungnaskurðdeild, [3]svæfinga- og gjörgæsludeild, [4]röntgendeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
skurðlæknir
hjarta- og lungnaskurðdeild
Landspítala
tomasgud@landspitali.is

Svar við sjúkratilfelli mánaðarins: Rof á ósæð

Johannesdottir BK, Helgadottir S, Valsson F, Gardarsdottir M, Gudbjartsson T

Case of the month: Multitrauma after vehicle accident

Diagnosis: Traumatic aortic rupture

Key words: Traumatic aortic rupure, hemorrhagic lost, multitrauma, pulmonary contusion, hemothorax

Á mynd 1 sést loftbrjóst hægra megin með húðnetjuþembu (*subcutaneous emphysema*), auk vökva í gollurshúsi og fleiðruholum beggja vegna. Einnig má sjá fjölda rifbrota og útbreitt mar í hægra lunga. Á mynd 2 sést óreglulegt yfirborð á brjóstholshluta ósæðar, rétt neðan við upptök vinstri neðanviðbeinsslagæðar (*a. subclavia sin.*), auk margúls (*hematoma*) í miðmæti sem umlykur æðina. Útlitið er dæmigert fyrir rof á ósæð sem sjást eftir háorkuáverka eins og alvarleg bílslys.[1-4] Flestir þessara sjúklinga látast á slysstað vegna óstöðvandi blæðingar út í miðmæti og vinstra fleiðruhol. Í rúmlega helmingi tilfella er um ófullkomið ósæðarrof að ræða. Úthjúpur (*adventia*) ósæðarinnar nær þá að halda æðinni saman og sjúklingurinn getur náð lifandi á sjúkrahús, eins og sást í þessu tilfelli.[1, 3] Skjót greining og meðferð skiptir þá sköpum, enda látast 15% sjúklinga innan klst. frá komu og um helmingur innan sólarhrings.[2] Tölvusneiðmynd með skuggaefni er fljótlegasta rannsóknin til greiningar og hefur hátt næmi.[2] Rofið er iðulega staðsett rétt handan við vinstri neðanviðbeinsslagæð en ef rofið er á mótum ósæðar og hjarta dregur það sjúklinginn yfirleitt strax til dauða.[1, 3] Þegar greining ósæðarrofs liggur fyrir er hefðbundin meðferð að færa sjúklingana rakleiðis á skurðstofu. Brjóstholið er opnað, klemmur settar á ósæðina og rofið lagfært með gerviæð.[4] Dánarhlutfall eftir aðgerð er hátt, eða í kringum 11-26% og fylgikvillar tíðir, til dæmis nýrnaskaði og alvarlegar storkutruflanir.[4] Einnig verður þverlömun (paraplegia) hjá allt að fjórðungi sjúklinga sem rekja má til blóðrásartruflunar til mænu.[4] Í dag er í vaxandi mæli farið að þétta ósæðarrof að innanverðu með stoðneti, oftast á sérútbúnum skurðstofum með æðaþræðingarútbúnaði. Stoðnetinu er þá komið fyrir með myndgreiningarbúnaði og farið í gegnum náraslagæð.[4, 5] Stoðnetsmeðferð átti þó ekki við í þessu tilfelli, enda sjúklingurinn í blæðingarlosti vegna blæðingar frá hægra lunga.

Tilfellið endurspeglar flókinn háorkuáverka á brjóstkassa, lungu, ósæð og mænu. Á bráðamóttöku var komið fyrir brjóstholskerum og tæmdust í þá 1700 ml af blóði. Aðallega blæddi frá hægra lunga og brjóstvegg en minna tæmdist í kera í vinstri fleiðru. Rof á ósæð var því ekki talin orsök fyrir blæðingarlosti sem sjúklingurinn var í við komu á slysadeild. Hann var einnig greindur með hjartaþröng (*cardiac tamponade*) en blóðþrýstingur hækkaði ekki þrátt fyrir vökva- og blóðgjöf. Því var strax gerður bringubeinsskurður, gollurshúsið opnað og blóði hleypt út. Hækkaði blóðþrýstingur þá í 75 mmHg en áfram blæddi frá fjölmörgum stungugötum eftir brotin rif á neðra blaði hægra lunga. Lungnablaðið var því fjarlægt með heftibyssu sem minnkaði blæðingu og blóðþrýstingur hækkaði í 90 mmHg. Nokkrum mínútum síðar lækkaði blóðþrýstingur snarlega um leið og mikil blæðing sást í vinstri brjóstholskerann. Vinstra brjóstholið var opnað og blæddi ríkulega frá fjögurra cm rifu á ósæðinni. Settar voru klemmur á ósæðina og saumuð inn átta cm löng gerviæð (Vascutec®). Aðgerðin tók sex klukkustundir og var heildarblæðing 55 l. Samtals voru gefnar 112 einingar af rauðkornaþykkni, 46 einingar af plasma og fjórir pokar af blóðflögum. Eftir aðgerð tók við 37 daga lega á gjörgæslu, aðallega vegna öndunar- og nýrnabilunar. Einnig var hryggsúlan spengd vegna óstöðugs brots á hryggjarliðum L1–L2. Af brotinu hlaust þverlömun sem ekki hefur gengið til baka.

Þetta tilfelli undirstrikar hversu hratt sjúklingum með ósæðarrof getur versnað. Úthjúpur æðarinnar rofnaði ekki fyrr en á skurðstofu, rúmum klukkutíma frá komu á sjúkrahús. Sennilega hefur lágur blóðþrýstingur vegna mikilla blæðinga frá hægra lunga seinkað fullkomnu rofi á ósæðinni. Mikilvægt er að hafa ósæðarrof í huga við háorkuáverka og að ekki verði töf á greiningu eða meðferð.

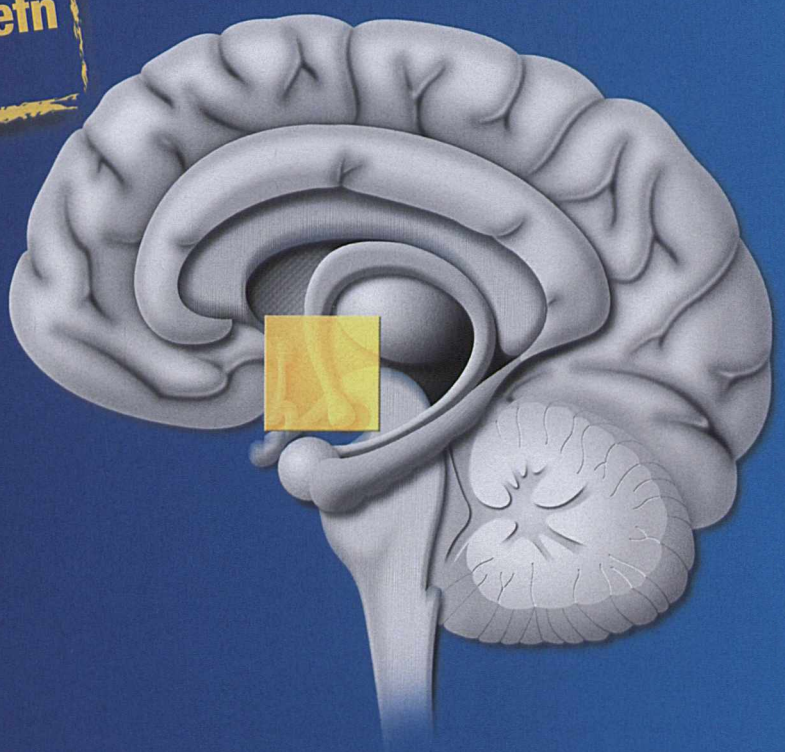
Heimildir

1. Parmley L, Mattingly T, Manion W, Jahnke EJ Jr. Nonpenetrating traumatic injury of the aorta. Circulation 1958; 17: 1086-101.
2. O'Conor CE. Diagnosing traumatic rupture of the thoracic aorta in the emergency department. Emerg Med J 2004; 21; 414-9.
3. Richens D, Field M, Neale M, Oakley C. The mechanism of injury in blunt traumatic rupture of the aorta. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 288-93.
4. Cook J, Salerno C, Krishnadasan B, Nicholls S, Meissner M, Karmy-Jones R. The effect of changing presentation and management on the outcome of blunt rupture of the thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 594-600.
5. Moainie SL, Neschis DN, Gammie JS, et al. Endovascular stenting for traumatic aortic injury: an emerging new standard of care. Ann Thorac Surg 2008; 85: 1625-30.

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]**



LD1100501

Sérlyfjatexti á bls. 195

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*



Einu sinni á dag

Ný meðferð við gelgjubólum

LEO

Sérlyfjatexti á bls. 201

Duac®

bensoylperoxid 5% / klindamycin 1%

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

Seinni hluti: Stungulyf á Íslandi

– fyrri hlutinn birtist í febrúartölublaðinu: Skaftason JF, Kristinsson J, Jóhannesson Þ. Brot úr sögu stungulyfja. Með sérstöku tilliti til íslenskra aðstæðna. Læknablaðið 2011; 97: 101-7.

Heimildalistinn er tölusettur miðað við báða hluta greinarinnar og sama gildir um myndefni.

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

Notkun stungulyfja

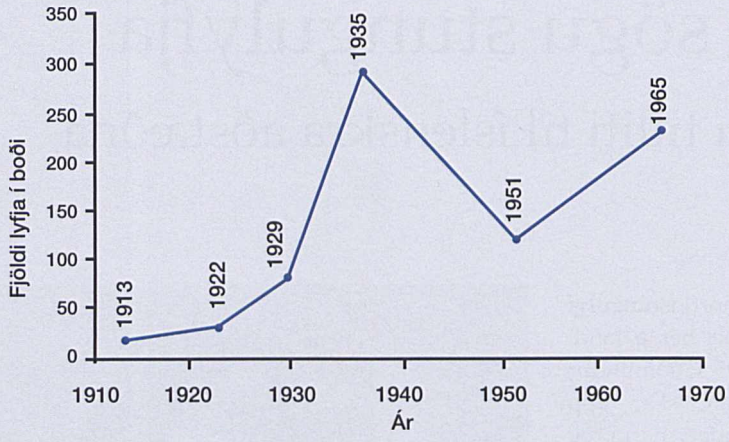
Fyrsta heimild á prenti um að morfínstungulyf hafi verið notað við skurðaðgerðir hér á landi virðist vera frá tímabilinu 1890-1895. Guðmundur Guðmundsson (1853-1946), læknir, skar upp sjúkling með kviðslit og klemmdan þarm og gaf morfín í formi stungulyfs og „snafs" á undan aðgerðinni.[41] Þessi unga heimild og það að Sjúkrahús Reykjavíkur virðist ekki hafa átt lyfjadælur árið 1878 bendir eindregið til þess að lyfjadælur hafi að minnsta kosti ekki verið almenn eign lækna fyrr en kom fram undir lok 19. aldar. Um aldamótin 1900 virðist samt „sprauta og morfín" vera orðið meðal þarfaþinga í læknatöskum.[13] Ef til vill skýrist þessi „fátækt" af ummælum Vilmundar Jónssonar: „Allt fram á níunda tug aldarinnar, er ígerðarvarnir tóku loks að nema hér land, voru skurðaðgerðir íslenskra lækna með stökustu og strjálustu undantekningum einungis aðgerðir, sem nú myndu flokkast undir chirurgia minor í allra fábreyttasta formi."[41] Það þarfnast hins vegar fyllri skýringar, að svo virðist sem enginn á Íslandi hafi á þessum árum þjáðst af „neuralgia", líkt og í nálægum löndum og áður ræðir, og þurft morfín í formi stungulyfs við verkjum. Eða voru Íslendingar bara látnir þola verki lyfjalaust?

Guðmundur Magnússon (1863-1924), síðar prófessor, kom til starfa hér á landi árið 1894 og við það urðu tímamót í skurðlækningum á Íslandi.[32, 33] Svo virðist samt sem Guðmundur hafi fyrstu árin einkum fengist við tiltölulega einfaldar sullaveikisaðgerðir þar sem verkjadeyfingar var ef til vill ekki þörf. Fjölbreyttari skurðaðgerðir (kviðslit, botnlangabólga, magaskurðir og fleira) virðast fyrst hafa komið til að marki um aldamótin og eftir það. Vitað er að Guðmundur notaði morfín til innstungu við magaskurðaðgerð árið 1906[41] og kókaín og kókaín-adrenalín við skurðaðgerðir árin 1903, 1905 og 1906.[42] Skýrslur kennsluspítala Læknaskólans 1866-1911 (fyrst Sjúkrahús Reykjavíkur og frá 1902 St. Jósepsspítali (Landakotsspítali)) veita ótrúlega litlar upplýsingar um lyfjagjafir.[42] Er engu líkara en skýrslurnar séu skrifaðar út frá skurðlæknissjónarmiði einu saman, þar eð einu lyfin sem eitthvað virðast koma við sögu eru svæfingarlyf eða staðdeyfingarlyf. Þetta sama gildir og um síðari skýrslur ríkisspítala (Landspítali, Kleppsspítali, Vífilsstaðaspítali), að minnsta kosti langt fram eftir fjórða áratug 20. aldar. Ef til vill hefur ráðandi mönnum í læknastétt í þá daga þótt flest lyf sem gefin voru svo ómerkileg að ekki tæki því að nefna þau! Frá hendi Matthíasar Einarssonar eru þó nokkru fyllri upplýsingar í ritgerðarformi í ársskýrslum Landakotsspítala árin 1934 og 1946.



Mynd 8. *Matthías Einarsson (1879-1948) starfaði á Landakotsspítala í meira en 40 ár frá 1905 að telja. Hann var brautryðjandi í notkun prókaíns (og yngri staðdeyfingarlyfja) til staðdeyfingar í stað kókaíns við skurðaðgerðir. Hann var meðal fyrstu íslenskra lækna til þess að vinna með mænudeyfingu og innleiða svæfingu með gjöf í æð.*
(Myndin er úr safni Læknablaðsins.)

Matthías kom til starfa á spítalanum árið 1905 (fyrst aðstoðarlæknir Guðmundar Magnússonar; varð yfirlæknir 1934 og til æviloka 1948 (mynd 8)). Af skrifum Matthíasar má ráða að hann hafi tekið að nota prókaínstungulyf við skurðaðgerðir (og síðar einnig yngri staðdeyfingarlyf) með adrenalíni *a.m.* Matthías segir árið 1934, að síðustu 15-20 árin hafi notagildi staðdeyfingarlyfja við skurðaðgerðir mjög farið vaxandi. Sama ár hóf hann ennfremur að nota mænudeyfingu við



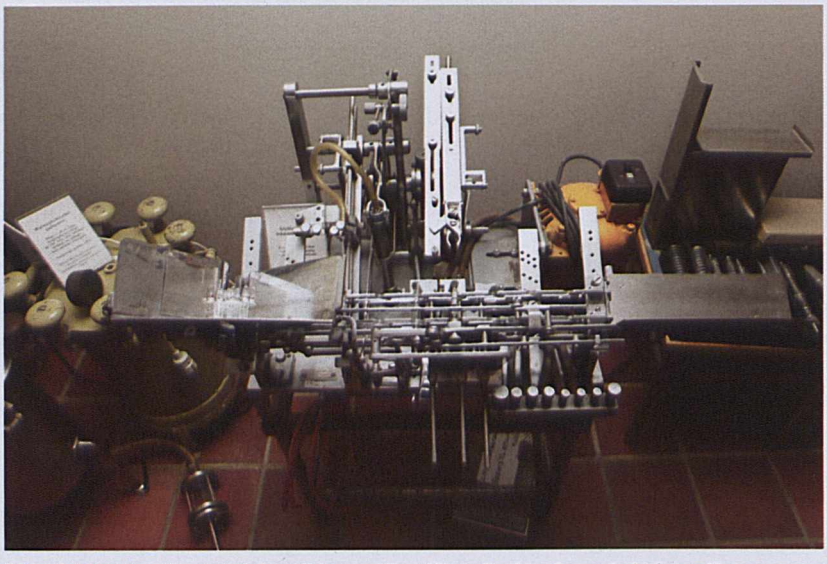
Mynd 9. *Fjöldi stungulyfja sem hér var í boði á sex tilgreindum árum á árabilinu 1913-1965, samkvæmt gildandi lyfjaskrám, lyfjaforskriftasöfnum og lyfjaverðskrám og samkvæmt Sérlyfjaskrá 1965. Talning einstakra stungulyfja kann að vera nokkrum vafa bundin og tölur eru því ekki hárnákvæmar.*

skurðaðgerðir og innleiða svæfingu með Evipan® - natríum (enhexýmalnatríum) í æð.[43] Árið 1946 var prókaín-adrenalín ríkjandi staðdeyfingarlyf á Landakotsspítala, þótt kókaín væri enn notað.[44] Árið 1951 birtist svo í *Læknablaðinu* yfirlit yfir svæfingar frá fyrsta svæfingalækninum. Undir lyfjaforgjöf er tíundað ágæti morfíns, atrópíns eða skópólamíns og barbitúrsýrusambanda.[45] Þegar hér var komið er því augljóst, að ýmis lyf í formi stungulyfs voru orðin ómissandi við svæfingar eða deyfingar vegna skurðaðgerða.

Þegar *Læknablaðið* frá þriðja og fjórða áratug 20. aldar er skoðað vekja athygli allnokkrar greinar og auglýsingar um meðferð á sýfilis. Vismútstungulyf, til afleysingar á eldri kvikasilfursamböndum, voru kynnt í stuttri grein 1925.[46] Átta árum síðar lýsti helsti kynsjúkdómalæknir landsins því að hann hefði á árinu meðhöndlað 20 sjúklinga með neóarsfenamíni + vismúti. Álagið var þó minna en árið áður, en þá voru sjúklingarnir ekki færri en 33.[47] Önnur tegund málmsambanda, lífræn gullsambönd, var á þessum árum reynd gegn berklum, en gafst illa. Hið þekktasta þessara sambanda, natríumárótíómalat, var hins vegar nothæft við iktsýki. Þetta var stungulyf til íkomu í vöðva og var auglýst árið 1946 með nafninu Myocrysin®.[48]

Insúlín (frá Novo), hið dæmigerða stungulyf, virðist fyrst hafa verið auglýst hér árið 1955.[49] Tveimur árum síðar er umboðið eftir auglýsingu að dæma komið í hendur Pharmaco hf., Innkaupasambands apótekara, sem þá var nýstofnað. Í þessari sömu auglýsingu eru og kynnt algeng sýklalyf til innstungu (penisillín, streptómýsín).[50] Pharmaco hf. átti mjög eftir að koma við sögu lyfjaframleiðslu og lyfjaumboða í landinu. Í þessu sambandi vekur það athygli að stærsta framleiðanda stungulyfja í landinu (ásamt Reykjavíkurapóteki), Lyfjaverslunar ríkisins, sér hvergi stað í auglýsingum *Læknablaðsins*.

Árið 1940 hefur notkun stungulyfja verið orðin algeng, en jafnframt verið í óviðunandi fari að dómi prófessorsins í meinafræði við Háskóla Íslands. Honum fórust svo orð: „Lyfjadælingar undir hörund, inn í vöðva og æðar, eru orðnar svo algengar á seinni árum, að fjöldi lækna ber dæluna á sér eins og sjálfblekung í vestisvasanum, vanalega fljótandi í vínanda, til að hún sé ávalt dauðhreinsuð til taks, og þannig er lyfjum dælt í hvern sjúkling eftir annan, oft marga á sama klukkutímanum."[51] Hann varaði og lækna við að treysta að fullu á sótthreinsun með etanóli (vínanda) og: „Nota eingöngu soðnar dælur og nálar (10 mín.) og skifta um nál við hvern einstakling."[51] Í ljósi þessara ummæla er alveg tvímælalaust að tilkoma einnota lyfjadæla og nála 20-25 árum síðar hefur verið mikið framfaraskref.



Mynd 10. *Myndin sýnir lykjuvél („ampúlluvél") úr Reykjavíkurapóteki frá stríðsárunum (1942-1943); nokkrar lykjur („ampúllur") sjást til vinstri á myndinni. Vélin er nú safngripur í Lyfjafræðisafninu. Þorsteinn Scheving Thorsteinsson (1890-1971), lyfsali, innréttaði á árunum 1954-1955 framleiðslueiningu á 4. hæð hússins Austurstrætis 16. Framleiðslu stungulyfja lauk þar árið 1990.*
(Myndin var tekin í Lyfjafræðisafninu 19. 3. 2010; Þorkell Þorkelsson.)

Framboð á stungulyfjum

Mynd 9 sýnir þann fjölda stungulyfja sem telja má að í boði hafi verið hér á markaði á sex tilgreindum árum á rúmlega 50 ára tímabili (1913-1965).

Árið 1913 voru stungulyf um 20 talsins. Árið 1922 hafði þeim einungis fjölgað lítillega (voru um 30 alls). Árið 1929 voru stungulyf sem stóðu íslenskum læknum til boða, talin vera 80. Á næstu árum fjölgaði stungulyfjum mjög og voru árið 1936 orðin um 290 talsins. Stungulyfjum fækkaði aftur og voru um 120 árið 1951. Þeim fjölgaði svo enn á ný og voru orðin 230 árið 1965.

Tölurnar frá 1913 og 1922 sýna að stungulyf sem íslenskum læknum stóð þá til boða voru fá. Ætla verður enn fremur að notkun stungulyfja



Mynd 11. *Borgartún 6. Þar framleiddi Lyfjaverslun ríkisins innrennslislyf, stungulyf og önnur lyf frá árinu 1954 og til loka sjálfstæðrar starfsemi fyrirtækisins árið 1998 (sbr. texta).*
(Myndin tekin í ágúst 2010; Þorkell Þorkelsson.)

hafi á þessum árum verið lítil í samanburði við það sem síðar varð. Þá fjölgun sem orðin var árið 1929 er án efa að rekja til innflæðis erlendra sérlyfja á markað hér. Einmitt um þetta leyti var fyrst farið að auglýsa lyfjadælur og erlend sérlyf í *Læknablaðinu*. Trúlega skýrir aukið flæði erlendra sérlyfja á markað einnig þá fjölgun stungulyfja sem greinileg var árið 1936. Lausleg könnun bendir til þess að fjölgun hormónalyfja (kynhormónar), ýmissa miðtaugakerfislyfja og stungulyfja sem notuð eru við svæfingar, svo og staðdeyfingarlyfja geti að talsverðu leyti skýrt þessa miklu fjölgun. Niðursveifla í fjölda stungulyfja sem í boði voru 1951 er óvænt, en vekur jafnframt ýmsar spurningar sem kunna að talsverðu leyti að snúast um þá staðreynd að heil heimsstyrjöld og mjög mikið breytingaskeið var á milli þessara ára. Árið 1965 var svo fjöldi stungulyfja aftur kominn nálega í sama far og var um það bil 30 árum áður. Það skal tekið fram að fjöldi einstakra B- og C-vítamínstungulyfja var ætíð lítill, þótt notkun þeirra hafi augljóslega verið mikil á tímabili og framleiðsla þeirra verið uppistaðan í lyfjagerð flestra lyfjaframleiðenda. Mismunandi fjöldi vítamínstungulyfja skýrir því ekki þær sveiflur í fjölda stungulyfja sem í boði voru og að framan greinir.

Framleiðsla stungulyfja

Í spænsku veikinni 1918-1919 var einungis eitt apótek í Reykjavík, Reykjavíkurapótek (á horni Thorvaldsensstrætis og Kirkjustrætis). Af fenginni reynslu taldi bæjarstjórn Reykjavíkur bráða nauðsyn bera til þess að hafa aðra lyfjabúð í bænum.[52] Þessi lyfjabúð var stofnuð þegar haustið 1919 og var eigandi hennar Stefán Thorarensen (1891-1975). Stefán byggði á fáum árum stórt steinhús yfir lyfjabúðina (og fleiri fyrirtæki) á Laugavegi 16. Stefán sagðist snemma hafa hafið framleiðslu á lyfjum, en lýsti ekki nánar hvaða eða hvers konar lyf hefði verið um að ræða.[53]

Þorsteinn Scheving Thorsteinsson (1890-1971) varð lyfsali í Reykjavíkurapóteki sumarið 1919. Þorsteinn eignaðist stórhýsið Austurstræti 16 árið 1930 og flutti lyfjabúðina þangað. Næstu tvö apótek í Reykjavík voru stofnuð vorið 1928. Annað var Ingólfsapótek, en hitt Lyfjabúðin Iðunn. Telja verður að öll fjögur gömlu apótekin í Reykjavík (stofnuð fyrir 1930) hafi framleitt stungulyf þegar leið á fjórða tug 20. aldar. Á árunum við upphaf síðari heimsstyrjaldar voru vítamínstungulyf (B- og C-vítamín) mest áberandi í stungulyfjaframleiðslu þeirra allra.[54]

Í Reykjavíkurapóteki hafði á þessum árum verið innréttað herbergi sérstaklega fyrir stungulyfjaframleiðslu og þar var upphaflega „ampúlluvélin", sem sýnd er á mynd 10.[54] Á árunum 1954-1955 innréttaði Þorsteinn fjórðu hæð húss apóteksins til lyfjaframleiðslu og þar á meðal til framleiðslu á stungulyfjum.[55] Framleiðsla á stungulyfjum í Reykjavíkurapóteki var allstór í sniðum fram eftir árum. Alls voru framleiddar milli 60 og 70 tegundir af stungulyfjum og haft í birgðum þegar mest var. Þar að auki voru framleidd stungulyf samkvæmt beiðni lækna („*ex tempore*"). Auk B- og C-vítamína voru þar framleidd sæft vatn og saltvatn og stungulyf með cýankóbalamíni (B 12), prókaíni, morfíni, petidíni og teófyllamíni svo nokkur séu nefnd. Þessari framleiðslu lauk um 1990 og hafði árin á undan verið lítil og fyrst og fremst í kennsluskyni.[56]

Eftir að Stefán Thorarensen stofnaði heildverslun sína árið 1944 fór þar fram framleiðsla á stungulyfjum, einkum B- og C-vítamínum, en einnig á öðrum lyfjum. Heildverslunin hafði til umráða tvö sérbúin herbergi í Laugavegsapóteki til framleiðslunnar. Heildverslunin hætti að framleiða stungulyf árið 1972.[57] Í Lyfjabúðinni Iðunni var sömuleiðis sérbúið herbergi til stungulyfjaframleiðslu[58] og að öllum líkindum einnig í Ingólfsapóteki.[55] Sömu sögu er líklega einnig að segja um næstu fjögur apótek sem stofnuð voru í Reykjavík á árabilinu 1948-1956. Utan Reykjavíkur er höfundum einungis kunnugt um framleiðslu stungulyfja í Hafnarfjarðarapóteki og Stjörnuapóteki á Akureyri.

Lyfjaverslun ríkisins (var upphaflega í Nýborg við Skúlagötu) hafði árið 1950 látið innrétta sérbúin herbergi í íbúðarhúsi til framleiðslu á stungulyfjum. Framleiðsla þessi var smá í sniðum. Árið 1954 fluttist framleiðsla fyrirtækisins í rúm og veglegri húsakynni í Borgartúni 6 (mynd 11). Var þar útbúin fyrsta eiginlega smitgátardeild („steríl deild") á Íslandi til framleiðslu á innrennslislyfjum, en einnig stungulyfjum og fleiri tegundum lyfja. Deildin var undir stjórn sérmenntaðs lyfjafræðings, Jóns O. Edwald (f. 1925). Forstjóri Lyfjaverslunarinnar var þá Kristinn Stefánsson (1903-1967), læknir og dósent (síðar prófessor) í lyfjafræði við læknadeild Háskóla Íslands.[59-61]

Framleiðsla Lyfjaverslunar ríkisins miðaðist við þarfir spítala, héraðslækna og héraðsdýralækna.[59] Framleiðsla Lyfjaverslunarinnar á stungulyfjum (og öðrum lyfjum) var stór í sniðum á íslenskan mælikvarða og hélst lengi. Þegar smitgátardeildin hafði verið endurnýjuð eftir bruna árið 1981 fórust tveimur starfsmönnum deildarinnar svo orð: „Lyfjaverslun ríkisins hefur leitast við að búa til þau stungulyf sem beðið hefur verið um svo framarlega sem það hefur verið framkvæmanlegt við þær aðstæður sem fyrir hendi hafa verið."[62] Lyfjaverslun ríkisins var síðar einkavædd og framleiðsludeild fyrirtækisins innlimuð í annað fyrirtæki.

Pharmaco hf., Innkaupasamband apótekara, var stofnað í febrúar 1956 af sex apótekurum og einum viðskiptamenntuðum manni. Pharmaco hf. varð umsvifamikið lyfjaheildsölufyrirtæki sem flutti inn og seldi mikið af lyfjum, lyfjaefnum og sjúkragögnum. Fyrirtækið hóf árið 1960 framleiðslu á töflum og stungulyfjum í smáum stíl, sem síðar fór vaxandi. Af stungulyfjum bar mest á vítamínstungulyfjum (B- og C-vítamínum), en einnig var talsvert framleitt af petidín- og prókaínstungulyfjum, auk annars. Á árunum kringum 1970 og fyrr leitaði Pharmaco hf. eftir samstarfi við Lyfjaverslun ríkisins eða sameiningu, en úr því varð ekki.[55, 63]

Fyrir gildistöku lyfsölulaga árið 1963 og lengur var öll framleiðsla lyfja hér á landi með viðurkenndum samheitum og samkvæmt almennt gildandi lögbókum – en þær voru nær allar danskar – og tóku til gildandi lyfjaskráa, lyfjaforskriftabóka og annarra lyfjabóka. Með lyfsölulögum (og síðari lagabreytingum) fengu sérlyf (*proprietary medicines*) lagagildi og opn-aðist þá möguleiki til þess að lyfjaframleiðendur gætu fengið lyfjasamsetningar skráðar í Sérlyfjaskrá með sérstöku heiti (sérlyfjaheiti) og í þeirra séreign. Pharmaco hf. reið á vaðið með skráningu innlendra sérlyfja í lok áttunda áratugarins.[64] Forstjóri fyrirtækisins var Steinar Berg Björnsson (f. 1942), sem átti síðar fyrir höndum langt starf á vegum Sameinuðu þjóðanna.

Fyrirtækið Delta hf. var stofnað 1982 út frá Pharmaco hf. og færðist framleiðsluhluti Pharmaco hf. til Delta hf. Delta hf. byggði fullkomna lyfjaverksmiðju í Hafnarfirði árið 1998 og varð stórt fyrirtæki á íslenska vísu og með starfsemi í fjórum löndum. Árið 1998 rann lyfjaframleiðslan (þar á meðal stungulyf) sem eftir var í Lyfjaverslun ríkisins (Lyfjaverslun Íslands hf.) inn í Delta hf.[60, 65]

Delta og Pharmaco sameinuðust aftur árið 2002 með nafni Pharmaco. Er talið að í því fyrirtæki hafi framleiðslu stungulyfja á Íslandi endanlega lokið árið 2003 – og lýkur þar með þessari sögu. Að lokum má nefna að árið 2004 varð hið nýja Pharmaco að Actavis sem nú er risastórt fyrirtæki en lýtur stjórn erlends manns og í raun einnig erlends banka.[64, 66, 67]

Lokaorð

Alexander Wood fann hvorki upp lyfjadælu né holnál. Uppruni þessara hluta virðist vera í nokkurri óvissu. Hlutur Fergusons skurðlæknis sem upphafleg dæla og nál Woods voru kennd við, hlýtur þó að vera mikill. Vægi Woods fólst öðru fremur í því að hann lagaði bæði lyfjadælu og nál að klínískri notkun og innleiddi með því auðvelda aðferð til þess að koma lyfjum undir húð, í vöðva eða í æð.

Þróun stungulyfja og aðferða við notkun þeirra var í takt við aukna vitneskju á öðrum sviðum, ekki síst lífeðlisfræði og örverufræði og þar með talið sæfing og sótthreinsun. Ef horft er um öxl má samt undrast hve seint læknar virðast almennt hafa tekið upp fullnægjandi sótthreinsun á dælum og nálum áður en einnota lyfjadælur og holnálar komu á markað upp úr miðri 20. öld. Ritgerð Níelsar Dungal frá 1940[51] er til vitnis um þetta.

Morfín sem var fyrsta lyfið er dælt var í hold sjúklinga er enn í fullu gildi. Verður tæpast bent á nokkurt annað lyf sem hefur haldið gildi sínu svo vel og lengi. Raunar töldu læknar lengi vel að morfín gefið undir húð ylli ekki ávana og fíkn, þótt ópíum um munn gerði það. Af ritgerð Allbutts frá 1870[26] (og viðauka við hana) má skilja að misnotkun morfíns af völdum lækna hafi víða verið alvarlegt vandamál á síðari hluta 19. aldar. Ætla má þó að þessa hafi ekki gætt hér á landi vegna þess hve íslenskir læknar tóku almennt seint að nota lyfjadælur og holnálar við lækningar.

Prentaðar heimildir um stungulyf eða notkun þeirra á Íslandi hafa ekki fundist fyrr en nálgast tekur aldamótin 1900. Þessu til stuðnings er að lyfjadælur og holnálar hafa væntanlega ekki verið til í helsta spítala landsins árið 1878.[12] Ekki er þetta síst athyglisvert vegna þess að þeir þrír læknar (Jón Hjaltalín, Tómas Hallgrímsson, Jónas Jónassen) sem báru uppi kennslu við Læknaskólann frá upphafi 1867 og fram yfir 1890, voru allir menntaðir utan landsteinanna. Tveir þeirra voru að auki læknar við aðalspítala landsins. Skurðlækningar í nútímaskilningi námu hér land á síðasta tug 19. aldar og upp úr aldamótunum 1900. Leiddi það án efa smám saman til aukinnar notkunar á verkjadeyfandi lyfjum til innstungu. Ný staðdeyfingarlyf (í stað kókaíns) ruddu sér og til rúms í byrjun 20. aldar og síðar. Ef dæma má af þeim heimildum sem fyrir liggja um fjölda stungulyfja hér á markaði, hefur þessi þróun þó verið ærið hæg (mynd 9). Skýrslur spítala eru ótrúlega fáorðar fram eftir árum um notkun stungulyfja og geta varla um notkun annarra lyfja en svæfingarlyfja og staðdeyfingarlyfja. Skýrslur spítala hafa því í heild lítið heimildagildi um notkun stungulyfja á því tímabili er hér um ræðir.

Auglýsingar hafa talsvert heimildagildi um það sem auglýst er. Því er það í ljósi sögunnar mjög bagalegt að Lyfjaverslun ríkisins skyldi aldrei auglýsa stungulyf né önnur lyf og það engu síður þótt til þess gætu hafa legið gild rök. Ein fyrsta auglýsing ótvírætt um stungulyf í *Læknablaðinu* (um norskt sérlyf með morfínlíka verkun) er frá árinu 1932.[68] Sú auglýsing, ásamt fyrstu auglýsingum um lyfjadælur og holnálar nokkru fyrr,[14, 15] benda eindregið til þess að breiðari markaður stungulyfja hafi þá verið að verða til. Það styður ennfremur þessa ályktun að mikil fjölgun stungulyfja hér á markaði varð á árunum 1929-1936 (mynd 9). Engin augljós skýring er hins vegar á fækkun stungulyfja árið 1951 í samanburði við árið 1936.

Athygli vekur hve mörg apótek framleiddu stungulyf á árabilinu frá ca. 1940-1970. Í þennan flokk bættust þrjár lyfjagerðir og heildsölur. Það vekur jafnframt athygli að burðarásinn í framleiðslu nær allra þessara fyrirtækja voru B- og C-vítamínstungulyf. Þau framleiddu einnig flest eða öll prókaínstungulyf. Einungis tveir stærstu framleiðendurnir, Reykjavíkurapótek og Lyfjaverslun ríkisins, buðu upp á stórt úrval stungulyfja. Heimildir um innlenda framleiðslu stungulyfja eru af skornum skammti. Samt má ætla að framleiðsla B- og C-vítamínstungulyfja (og prókaínstungulyfja) hafi á tímabili verið sérlega arðbær (vegna mikillar notkunar?), en sá hagnaður síðar horfið og þar með sá grundvöllur sem verið hafði til framleiðslu á stungulyfjum eða jafnvel öðrum lyfjum í lyfjabúðum. Auknar kröfur til lyfjagerðar hafa og án efa skipt verulegu máli. Skömmu áður en lyfjaframleiðslu lauk í Reykjavíkurapóteki voru þessi mál skoðuð með formlegum hætti þar. Niðurstaðan var einföld: Framleiðsla lyfja með sama hætti og verið hafði stóð ekki undir sér. Apótekið treysti sér heldur ekki til að verða við auknum kröfum um góða framleiðsluhætti á lyfjum („Good pharmaceutical manufacturing practice").[69] Þótt þessi staða sé uppi um framleiðslu á stungulyfjum eða á öðrum lyfjum í lyfjabúðum, kann annað að gilda um framleiðslu lyfja á vegum ríkisins í ljósi sérstöðu lyfjamarkaðar og þeirrar fákeppni sem hér ríkir.

Það er viðurkennt að hefðbundin markaðslögmál gilda ekki nema að litlu leyti á lyfjamarkaði. Þetta mótast af því að sá sem ávísar lyfjum (læknir) þarf ekki að greiða þau, og sá sem notar lyfin (sjúklingur), þarf að jafnaði einungis að greiða þau að hluta (30-40%), en ríkissjóður greiðir meirihlutann.[70] Því er það illskiljanlegt að ríkissjóður skyldi einkavæða Lyfjaverslun ríkisins og flytja með þeirri ákvörðun sem næst alla framleiðslu á stungulyfjum (eða öðrum lyfjum), sem teljast samheitalyf (lyfjasamsetningar, sem ekki eru varðar einkaleyfum upphafslegs framleiðanda) á hendur eins framleiðanda, Actavis. Þar á ofan hefur þessi framleiðandi nánast ákvörðunarvald um það hvort lyf séu framleidd í landinu eða ekki og getur í krafti stöðu sinnar ráðið lyfjaverði eins og bent hefur verið á.[71]

Þakkarorð

Heimildamönnum, sem auðkenndir eru með fæðingarári í heimildaskrá, er þakkað þeirra framlag. Dr. Kristínu Björgu Guðmundsdóttur, dýralækni, Tryggva Ásmundssyni, lækni, og Werner Rasmussyni, fyrrum lyfsala, eru færðar þakkir fyrir að lesa yfir handritið og gagnrýna. Önnu Þorbjörgu Þorgrímsdóttur, Lækningaminjasafninu, er þakkað fyrir að leyfa

birtingu á myndum af lyfjadælum sem eru í safninu (myndir 2 og 3). Þorkeli Þorkelssyni M.A., ljósmyndara, er þakkað fyrir töku mynda 4-7 og 10-11. Védísi Skarphéðinsdóttur, ritstjórnarfulltrúa, eru færðar þakkir fyrir lán á mynd 8 og aðstoð við endanlegan frágang á handriti. Gömlum samstarfsmanni okkar, Jóhönnu Edwald, er þökkuð aðstoð við gerð prenthandrits.

Heimildir

1-40. Sjá fyrri hluta greinarinnar. Læknablaðið 2011; 97: 101-7.
41. Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Síðara bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 538, 687, 758.
42. Jónsson V. Lækningar og saga. Tíu ritgerðir. Fyrra bindi. Bókaútgáfa Menningarsjóðs, Reykjavík 1969: 378-443.
43. Einarsson M. Nokkur orð um deyfingar. N2O narcosis. Evipan – Natr. Narc. intravenosa. Anæsthesia – spinalis. Í: Skýrslu St. Jóseps spítala 1934:16-28.
44. Einarsson M. Appendectomiae 1908-1946. Í: Skýrslu um St. Jóseps spítala í Reykjavík 1946:30-7. [Fyrstu botnlangaskurðaðgerðir á Íslandi voru gerðar 1902 og 1903].
45. Eyvindsson E. Um svæfingar. Læknablaðið 1951; 36: 33-44.
46. Benediktsson J. Vismuth við syfilis. Læknablaðið 1925; 11: 57-8.
47. Guðmundsson H. Morbi venerei í Reykjavík árið 1933. Læknablaðið 1934; 20: 33-6.
48. Auglýsing um Myocrysin® (lausn í lykjum) frá Stefáni Thorarensen hf. Læknablaðið 1946; 31 [aftan við meginmál 10. heftis].
49. Auglýsing um insúlínsamsetningar (frá Novo) frá Reykjavíkurapóteki. Læknablaðið 1955; 39 [aftan við meginmál 1. heftis].
50. Auglýsing um insúlínsamsetningar (frá Novo) frá Pharmaco hf. Læknablaðið 1957; 41. [aftan við meginmál 1.-2. heftis].
51. Dungal N. Slys af lyfjadælingum. Læknablaðið 1940; 26: 40-3.
52. Jóhannesson Þ. Þankabrot um spánsku veikina 1918-1919. Læknablaðið 2008; 94: 766-72.
53. E. B. Kandídat klippti asperínskammta allan daginn. Viðtal við Stefán Thorarensen apótekara. Tímarit um lyfjafræði 1972; 7: 46-8.
54. Edwald E (f. 1921,fyrrum lyfsölustjóri); uppl. jan. 2010 [var lærlingur í Reykjavíkurapóteki 1940].
55. Rasmusson W (f. 1931, fyrrum apótekari); uppl. 6. 5. 2010 [var nemi í Reykjavíkurapóteki 1953].
56. Magnússon E (f. 1949, skrifstofustjóri í heilbrigðisráðuneytinu); uppl. 20. 5. 2010 [hafði umsjón með lyfjaframleiðslu í Reykjavíkurapóteki 1975-1990].
57. Sigurðsson B (f. 1935), Jónsson B (f. 1942) og Guðmundsson GV (f. 1941) (lyfjafræðingar); uppl. mars 2010 [störfuðu á mismunandi tímum hjá Stefáni Thorarensen].
58. Einarson B. Jóhanna Magnúsdóttir. Minning. Tímarit um lyfjafræði 1981; 16:140-1.
59. Edwald E. Um Lyfjaverslun ríkisins. Tímarit um lyfjafræði 1982; 17: 71-7.
60. Jóhannesson Þ. Úr sögu innrennslislyfja á Íslandi með ívafi eigin minninga og brotlegrar minjavörslu. Læknablaðið 2006; 92: 328-33.
61. Lyfjaverzlun ríkisins tekur í notkun nýja fullkomna vinnustofu. Alþýðublaðið 6.11.1954.
62. Sveinsson Á, Edwald JO. Framleiðsla stungu- og dreypilyfja. Tímarit um lyfjafræði 1981; 16: 94-6.
63. Tíminn 16.12.1976. Frétt (frá blaðamannafundi).
64. Guðmundsdóttir KB (f. 1962); uppl. 26.2. og 22.6.2010 [starfsmaður Actavis hf.].
65. Guðmundsdóttir J. Delta hf. 20 ára. Tímarit um lyfjafræði 2002; 37: 8.
66. Sameining Delta og Pharmaco. Gögn frá Actavis 22.6.2010.
67. Höfuðstöðvar Actavis verða fluttar til útlanda. Morgunblaðið (Viðskiptablað) 24.6.2010.
68. Auglýsing um „Nyco"-præparater (frá Sv. A. Johansen). Læknablaðið 1932; 18 [á titilörk janúar-febrúarheftis].
69. Magnússon J, Magnússon E. Reykjavíkur apótek. Athugun á framtíðarmöguleikum nýrrar framleiðsludeildar (skýrsla). 1989 (50 bls., 2 viðaukar).
70. Samkeppnisstaða íslensks lyfjaiðnaðar. Iðnaðar- og viðskiptaráðuneyti 1998: Rit 98-4.
71. Hauksson SR. Sinadráttur og gróðafíkn. Fréttablaðið 27.7.2010.

ENGLISH SUMMARY

Injection medicines: Historical notes on their use and development, with special reference to Icelandic conditions

The first reliable syringes and hollow needles for the injections of drugs subcutaneously, intramuscularily and intravenously or for other injections came into use shortly after 1850. As far is known, morphine was the first drug to be injected subcutaneously, using a syringe and a hollow needle. Use of injection medicines, especially containing morphine or other alkaloids, became widespread among European doctors in the latter half of the 19th century. The use of injection medicines began before the existence of infectious microbes or microorganisms in general had become common knowledge, or the equilibria of electrolytes in and around living cells had been understood. Thus, injection medicines, their production and procedures of use had to pass through lengthy development lasting nearly one hundred years, in order to reach the levels of quality standards now universally accepted. It was also a definite advancement when disposable syringes and needles came into general use around 1960. Accessibility to injection medicines and their use was seemingly on a low scale in Iceland until 1930 or thereabout. The production of injection medicines in Iceland began in substance in the fourth decade of the last century. The production was generic, following official formulas, and was based in several pharmacies and a few drug companies. Only two producers offered a sizeable assortment of drugs. The production gradually became concentrated in a few firms and was finally handled by only one international, locally based, generic drugs firm, where the domestic production of injection medicines ended shortly after 2000.

Key words: *syringes, needles, injections, medicines, drugs.*

Kerfið er gott, merkilegt nokk



Orri Þór Ormarsson

otormarsson@hotmail.com

Höfndur er barnaskurðlæknir á Landspítala

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.

Það sérfræðiþjónustukerfi lækna sem við búum við í dag er gott.

Eftir að ég fór að starfa með samning við Sjúkratryggingar Íslands geri ég mér sífellt betur grein fyrir því hversu sjálfstætt starfandi sérfræðilæknum er gert erfitt fyrir með því að setja afkomu okkar og þeirra sem með okkur starfa í uppnám reglulega.

Allflestir sérfræðilæknar hafa reynslu af heilbrigðiskerfum í öðrum löndum, bæði sem starfandi læknar en ekki síður sem fjölskyldufólk með börn. Það er í ljósi þeirrar reynslu sem ég fullyrði að sérfræðiþjónustukerfi lækna sem við búum við á Íslandi er gott.

Hér er kerfi sem byggist á því að sérfræðilæknar vinna eftir fyrirfram ákvörðuðum töxtum sem semja þarf um við Sjúkratryggingar. Þeir taxtar sem þannig fást og unnið er eftir eru ekki of háir svo ekki sé minnst á afsláttarkerfið.

Sérfræðilæknar geta haft viðunandi tekjur af stofurekstri en eingöngu með miklu vinnuframlagi, miklu sjúklingaflæði og ekki síst hagkvæmum rekstri á læknastofum. Af þessu leiðir að Sjúkratryggingar fá keypta bæði ódýra, góða og ekki síst skilvirka þjónustu. Þetta hefur svo í för með sér gott aðgengi Íslendinga að sérfræðilæknum.

Þannig njóta allir góðs af uppbyggingu þessa kerfis, ekki síst Íslendingar sem fá betri heilbrigðisþjónustu en gerist og gengur í öðrum löndum vegna betra aðgengis að sérfræðilæknum. Annars staðar eru kerfi sem byggjast á dýrri og óskilvirkri sérfræðiþjónustu með löngum biðlistum fyrir flesta en betra aðgengi fyrir útvalda sem geta keypt sig áfram í kerfinu.

Við höfum nærtækt dæmi um hvernig kerfið gæti verið verra fyrir alla og þá er ég að tala um hvernig tannlæknaþjónustan er uppbyggð. Það hafa allir fullan aðgang að tannlæknum en af einhverjum ástæðum erum við með eina verstu tannheilsu barna á öllum Norðurlöndum og þótt víðar væri leitað. Og það er ekki tannlæknunum að kenna og það er ekki við foreldrana að sakast. Viljum við samskonar kerfi fyrir restina af heilbrigðisþjónustunni?

Nú er stýrihópur á vegum velferðaráðuneytisins að móta tillögur að heildarskipulagi sérfræðiþjónustu lækna á Íslandi. Nefndin var skipuð 9. desember 2010 og átti að skila fyrstu tillögum 1. febrúar 2011. Það verður spennandi að sjá hvað kemur frá þessum hópi. Skilvirkt tilvísunarkerfi gæti verið góður valkostur en þær grunnforsendur sem slíkt kerfi byggir á þurfa að vera til staðar. Þær eru klárlega ekki til staðar í dag og verða ekki til staðar í nánustu framtíð.

Ekkert kerfi er svo gott að ekki sé hægt að bæta það og ef hægt er að koma með annars konar kerfi sem hefur sömu kosti og núverandi kerfi, ef ekki fleiri, þá mun ég fagna því.

Ég tek því hins vegar ekki fagnandi þegar gerðar eru breytingar breytinganna vegna.

Ég tek því heldur ekki fagnandi ef það á að gera breytingar sem leiða til verri og dýrari heilbrigðisþjónustu fyrir Íslendinga.

Allir hafa skilning á ástandinu í þjóðfélaginu og vita að það kemur til með að bitna á þeim á einn eða annan hátt. Sjálfstætt starfandi sérfræðilæknar, líkt og allir aðrir rekstraraðilar, hafa þurft að taka á sig hærri skatta og gjöld samfara miklum hækkunum á aðföngum.

Það hafa hins vegar ekki allir gefið frá sér tæpa 10% fyrirfram umsamda leiðréttingu að auki.

Ég skora á stjórnvöld að sýna skynsemi þegar kemur að samningum við sjálfstætt starfandi sérfræðilækna og vona að þau átti sig á því, sérstaklega í ljósi þess hvernig ýmsu öðru hefur verið hagað á Íslandi, að við búum við gott sérfræðiþjónustukerfi lækna í dag, merkilegt nokk.

Til sölu eða leigu húsnæði fyrir heilsutengda starfsemi við Álfabakka 12

Í Mjóddinni. Upplýsingar veitir Sigurður Þór í síma 823 7079

Húsnæðið er 231 m². að stærð og er tilvalið fyrir heilsutengda starfsemi, meðferðarstofur, nuddara, sjúkraþjálfara eða læknastofur. Lyfta er í húsinu og gott aðgengi. Nánari lýsing: Húsnæðið skiptist í 7 lokaðar vinnustofur sem eru á bilinu 7-20 m², sal (sem áður var skurðstofa), eldhús, innréttaða móttöku og tvö salerni (annað með sturtu). Dúkur á gólfi, lagnastokkar með veggjum og kerfisloft. Ekki vsk. húsnæði. Húsnæðið er til sölu eða langtímaleigu.

Kynjalækningar snúast ekki bara um konur

„Ég hef oft spurt sjálfa mig þeirrar spurningar hvers vegna kynjalækningar hafi ekki fengið meiri áherslu miklu fyrr en raunin er," segir Karin Schenk-Gustafson prófessor og yfirlæknir á hjartadeild Karolínska sjúkrahússins í Stokkhólmi. Hún flutti erindi á málþingi um kynjalækningar á Læknadögum í janúar undir yfirskriftinni *What is new in gender medicine.*

„Almennasta skýringin á því hvað kynjalækningar fengu lengst af litla athygli er að læknisfræðin gekk útfrá því að líkamlega og líffræðilega væru karlar og konur alveg eins að æxlunarfærunum undanskildum. Önnur ástæða er sú að flestir vísindamenn í læknisfræði hafa verið karlmenn og þeir leiddu ekki hugann að kynjamuninum, höfðu ekki áhuga á honum og fannst hann kannski ekki skipta máli. Þetta hefur breyst á undanförnum árum en þó er alveg ljóst að karlar sýna kynjalækningum minni áhuga en konur. Það þarf ekki annað en telja karlana í hópi áheyrenda á þessu málþingi til að staðfesta það. Þetta er auðvitað mjög skrýtið þegar horft er til þess að konur eru helmingur sjúklinganna ef ekki meira. Í sérgrein minni, hjartalækningum, eru karlar í miklum meirihluta og ég þarf að tala við þá þannig að þeir skilji mig. Það er áskorun að ná til karlanna í læknastétt. Mín reynsla er sú að þegar ég var að byrja feril minn var lítið hlustað á mig en þegar mér tókst að afla fjár til rannsókna og rannsóknirnar skiluðu sannfærandi niðurstöðum skiptu karlarnir um skoðun og byrjuðu að hlusta. Þetta er einfalt, maður verður að skara fram úr til að ná athygli," segir Karin Schenk-Gustafson sem jafnframt er forstjóri Rannsóknarmiðstöðvar í kynjalækningum á Karolínska sjúkrahúsinu.

Sjúkdómar á efri árum

Karlar og konur upplifa heilsu sína og sjúkdóma á ólíkan hátt. Þetta á sér bæði líkamlegar og félagslegar orsakir. „Samfélagið bregst líka við á ólíkan hátt og gott dæmi um þetta er rannsókn sem gerð var á viðbragðstíma sjúkrabíla þegar þeir voru kallaðir út vegna hjartatilfella. Rannsóknin sýndi að sjúkrabíllinn kom 20 mínútum síðar á vettvang ef eldri konur áttu í hlut. Á þeim tíma var ekki vitað að hjartasjúkdómar eru jafn algengir hjá konum og körlum. Ein ástæða þess var að þekktar alþjóðlegar rannsóknir á hjartasjúkdómum náðu ekki til einstaklinga eldri en 64-65 ára og það er ekki fyrr en eftir þann aldur sem flestar konur þróa með sér hjartasjúkdóma. Það var því talið að eldri konur sem fengu hjartaáfall eða tengda sjúkdóma væru einfaldlega ekki með slíka sjúkdóma. Nú vitum við betur og þetta hefur auðvitað breyst."

Gustafson bendir á að margir þeirra sjúkdóma sem læknar á Vesturlöndum fást við komi ekki fram fyrr en á síðari hluta ævi fólks. „Í Afríku deyr fólk ekki úr hjartasjúkdómum. Það deyr úr sýkingum ýmiss konar og banvænir smitsjúkdómar eins og eyðni, malaría og berklar gera útaf við það og halda meðalævi um eða innan við 50 ár. Þetta var einnig meðalævilengd hér á Vesturlöndum þar til fyrir nokkrum áratugum. Hjá konum eru ýmsir sjúkdómar sem gera ekki vart við sig fyrr en eftir tíðahvörf og hjá körlum eru einnig ýmsir sjúkdómar sem koma ekki fram fyrr en seint á ævinni."

Konur í meirihluta

Gustafson bendir á að konur leiti skýringanna frekar hjá sjálfum sér en karlar varpi ábyrgðinni á umhverfið. „Konur með hjartasjúkdóma segja gjarnan að þetta sé þeim sjálfum að kenna. Þær hafi ekki farið nógu varlega með sig, ekki stundað nægilega hreyfingu, ekki stundað nægar fyrirbyggjandi aðgerðir. Karlarnir varpa ábyrgðinni á álag í vinnunni, tala um stress og álag sem eru oft algerlega réttmætar skýringar og það á reyndar við um bæði kynin. Það sem við erum að sjá er að meðalævilíkur kynjanna eru að færast nær hvort öðru. Áður höfðu konur klárlega vinninginn en nú eru meðalævilíkur kvenna að lækka og líkleg skýring er að þær eru undir meira álagi en karlarnir, þær taka orðið sama þátt í atvinnulífinu og þeir, en eru jafnframt með meiri skyldur innan fjölskyldunnar. Ennþá að minnsta kosti. Rannsóknir í Svíþjóð sýna að konur reykja meira en karlar, þær taka meira af sýklalyfjum, meira af svefnlyfjum, meira af

Hávar Sigurjónsson



„Kynjalæknisfræði snýst ekki bara um konur," segir Karin Schenk-Gustafson yfirlæknir og forstjóri Rannsóknarmiðstöðvar í kynjalækningum á Karolínska sjúkrahúsinu í Stokkhólmi.

vítamínum, meira af þunglyndislyfjum og meira af offitulyfjum. Tveir þriðju hlutar sjúklinga í sænska heilbrigðiskerfinu eru konur og þær tilkynna mun oftar um aukaverkanir lyfja en karlar. Þetta á sér allt skýringar. Konur taka meira af sýklalyfjum vegna þess að þær fá oftar sýkingar en karlar en þær eru meira með börnin þar sem smitlíkur á sýkingum ýmiss konar eru meiri. Í þessari tölfræði er að finna athyglisverðar mótsagnir eins og þær að 70% þunglyndistilfella eru konur en hlutfallið snýst hins vegar við þegar tölur um sjálfsvíg eru skoðaðar. Mun fleiri konur en karlar fara í offituaðgerðir en offita er þó algengari meðal karla en kvenna. Þarna hefur félagslegi þátturinn greinilega mikið að segja þar sem konur eru undir meiri þrýstingi frá umhverfinu um útlit sitt og miklum mun meðvitaðri um það en karlarnir."

Menntun með kynjagleraugum

Að sögn Karin væri þó einföldun að álykta að konur séu sjúkdómahræddari en karlar. „Það er ekki ástæðan fyrir því að konur leita meira til lækna en karlar. Konur virðast ábyrgari og meðvitaðri um heilsufar sitt en karlar og því eru ýmsir sjúkdómar vangreindir hjá körlum eða greinast seinna hjá þeim en konunum. Kynjalæknisfræði snýst ekki bara um konur og það er þekkt að lífslíkur sveinbarna í móðurkviði eru minni en meybarna, dánartíðni ungra karlmanna er hærri en kvenna á sama aldri svo það er ýmislegt sem þarf að hyggja að hjá körlunum ekki síður en konunum."

Gustafson benti á í fyrirlestri sínum að ofskömmtun lyfja til kvenna væri einnig þekkt fyrirbæri. „Það eru þekkt dæmi um að litlar og léttar eldri konur með hjartasjúkdóma fái lyfjaskammta sem eiga frekar við karlmenn sem eru kannski tvöfalt eða þrefalt þyngri. Á hinn bóginn er einnig þekkt að konur með of hátt kólesteról fá of litla skammta. Þarna er ekki alltaf gætt nægilega vel að því hver er að fá lyfin."

Gustafson segir að mikilvægt sé að opna augu allra lækna fyrir kynjalækningum en mikilvægast sé að mennta læknanema í að sjá læknisfræðina með „kynjagleraugum". „Það auðveldar vissulega málið að konur eru miklu fleiri í læknanámi nú en áður og fjölgun kvenna í læknastétt hefur orðið mjög hröð á síðustu tíu árum. Það er í rauninni auðveldara að kenna læknanemum kynjafræðin heldur en eldri læknum. Þegar ég held fyrirlestra yfir hópi sérfræðinga þýðir ekkert annað en leggja fram beinharða vísindalega sannaða tölfræði. Það er sannfæring mín að best sé að koma þessu mikilvæga sjónarmiði að hjá unga fólkinu og það muni síðan bera út boðskapinn, til eldri lækna sem og til samfélagsins í heild."

Hefðbundið íslenskt uppeldi

„Það er mjög athyglisvert að skoða hvernig reglur samfélagsins breytast varðandi það hvað teljast ásættanlegar refsingar í uppeldisskyni og hvað telst ofbeldi gegn börnum," segir dr. Jónína Einarsdóttir prófessor í mannfræði. Á ráðstefnu um rannsóknir í líf- og heilbrigðisvísindum kynnti hún niðurstöður rannsókna sem hún og Geir Gunnlaugsson barnalæknir og núverandi landlæknir hafa unnið að nokkur síðastliðin ár á reynslu Íslendinga á mismunandi aldri af ofbeldi og refsingum sem þeir urðu fyrir sem börn af hálfu foreldra sinna. Kynferðislegt ofbeldi var undanskilið.

Hávar Sigurjónsson

„Húsaginn, sem gefinn er út árið 1746 og stóð í rauninni óbreyttur fram til 1932 þegar barnaverndarlögin voru sett, segir að foreldrum beri að refsa börnum sínum líkamlega, „með hendi eða með vendi" ef þau sýn i óhlýðni. Með barnalögunum frá 2003 var talið að búið væri að banna líkamlegar refsingar á börnum en eftir dóm í Hæstarétti varð ljóst að svo var ekki. Með lagabreytingu vorið 2009 var tekinn af allur vafi og nú er bannað að refsa börnum líkamlega."

Reynsla Íslendinga af refsingum

Jónína og Geir byrjuðu verkefnið á því að rannsaka ritaðar heimildir um heimilisofbeldi og afrakstur þeirrar vinnu birtist í bókinni *Heimilisofbeldi á Íslandi: höggva, hýða, hirta, hæða, hóta, hafna, hrista, hræða*. „Í framhaldi af bókinni langaði okkur að gera rannsókn á hugmyndum og reynslu nokkurra kynslóða Íslendinga af refsingum og heimilisofbeldi. Rannsóknin byggði á viðtölum við 22 einstaklinga fædda á tímabilinu 1920-1985, 11 karlmenn og 11 konur. Við völdum þá með tilliti til aldurs og kyns en vorum ekki að leita sérstaklega að fólki með reynslu af ofbeldi. Langflestir töldu að þeir hefðu fengið ósköp hefðbundið íslenskt uppeldi. Meginniðurstaða okkar er sú að líkamlegar refsingar í uppeldisskyni þykja eðlilegar fram undir 1970 en eftir 1975 fara hugmyndir fólks greinilega að breytast. Athygli vekur að fólk af öllum kynslóðum sagði frá því að það hefði aldrei verið beitt líkamlegum refsingum jafnvel þó það hefði þótt sjálfsagt þegar þau voru að alast upp. Þá töluðu þeir elstu sem fæddir eru á millistríðsárunum mest um vinnuhörkuna og matarskortinn sem tíðkaðist á uppvaxtarárum þeirra. Tveir sögðu til dæmis frá því að þeir hefðu byrjað í reglulegri vinnu við átta ára aldur. Jónína segir að kynslóðin sem var að alast upp á 5. og 6. áratug síðustu aldar hafi gjarnan talað um vanrækslu. „Þetta voru frumbýlingsár svo margra í Reykjavík. Mörg börn voru sett út fyrir dyr á morgnana, kölluð inn í hádeginu, svo sett út aftur fram að kvöldmatartímanum. Enginn fylgdist með þeim en aftur á móti ef þau komu of seint inn á kvöldin þá voru þau flengd."

Jónína segir að viðmælendum megi skipta í þrjá hópa. „Í fyrsta hópnum voru þeir sem refsað var reglulega með líkamlegu ofbeldi, þeim þóttu refsingarnar eðlilegar, þeir hafi átt þær skilið og telja sig ekki hafa borið mein af þeim. Annar hópur hafði reynslu af einstökum viðburði þar sem beitt var líkamlegri refsingu sem var þeim mjög minnisstæð. Þessum hópi finnst það sama og fyrsta hópnum, það er að refsingin hafi verið verðskulduð og þeim ekki orðið meint af henni síðar á lífsleiðinni. Lýsingar í þessum hópi eru gjarnan þannig að foreldrarnir sáu eftir að hafa beitt refsingunni og viðkomandi vissi af því. Þessi hópur lýsir sterkari eigin viðbrögðum við refsingunni en fyrsti hópurinn. Þriðji hópurinn hefur aftur á móti enga reynslu af líkamlegum refsingum og okkur þótti athyglisvert að það voru nær eingöngu konur í þeim hópi. Samt eru viðmælendur almennt sammála um að lítill munur hafi verið á refsingum stúlkna og drengja. Einnig töldu þeir að þeim sem mest var refsað hafi verið ódælir og þeir sem voru elstir í systkinahópi. Oftast voru það mæðurnar sem útdeildu refsingunum en börnum var gjarnan hótað með föðurnum. Þetta kollvarpar staðalmyndinni af hinum refsandi föður en skýringin er einfaldlega sú að mæður voru miklu meira með börnin en feðurnir. Allir viðmælendur okkar voru sér vel meðvitaðir um að líkamlegar refsingar eru bannaðar í dag en fannst þó í lagi að þeim hafi verið beitt á sínum tíma.

Allir viðmælendur okkar utan einn voru mjög

sáttir við foreldra sína þrátt fyrir refsingarnar. Sá eini sem ekki var sáttur lýsir í rauninni allt annarri og alvarlegri reynslu, þar sem um var að ræða tilefnislaust, alvarlegt og síendurtekið líkamlegt og andlegt ofbeldi."

Breyttar refsingar

Jónína segir að viðmælendur hafi einnig verið spurðir ítarlega úti í uppeldi eigin barna og hvort þeir hafi beitt þau líkamlegum refsingum. „Ég á reyndar eftir að taka þær niðurstöður endanlega saman en hef lesið viðtölin mjög vandlega. Það er þó alveg ljóst að margir viðmælendur segjast hafa byrjað að beita sömu refsingum og þeir voru beittir í æsku en hafi hætt því, enda umburðarlyndi samfélagsins fyrir slíku á undanhaldi og nú séu slíkar refsingar bannaðar. Einn ungur maður, fæddur á 8. áratugnum, segir frá því að hann hafi alist upp hjá móður sinni sem beitti hann líkamlegum refsingum, endurteknum flengingum eins og hann lýsti sjálfur, og þegar hann svo eignaðist sjálfur börn byrjaði hann að refsa þeim með flengingum að hætti móður sinnar. Þá var hún farin að vinna með börn og sagði honum að það þætti ekki gott lengur að flengja börnin. Hann fór að hennar ráðum og lokaði börnin inni í refsingarskyni í staðinn. Mamman sagði þá við son sinn að það væri heldur ekki gott að loka börn inni og enn tók hann sönsum og segist nú refsa þeim með því að taka af þeim leikjatölvuna og farsímann. Þessi frásögn lýsir ágætlega breytingaferlinu sem verður í samfélaginu gagnvart líkamlegum refsingum. En það sem er skemmtilegt við þessa frásögn er að það er móðir föðurins sem stjórnar ferðinni."

Að sögn Jónínu gerist viðhorfsbreytingin í samfélaginu til líkamlegra refsinga mjög hratt. „Í dag er annars konar refsingum beitt við uppeldi. Algengt er að foreldrar svipti börn einhverjum hlutum eða forréttindum. Mér heyrist að skammarkrókurinn í breyttri mynd sé að koma aftur sem aðferð til að aga börn heima. Hafa ber í huga að ofangreind rannsókn um reynslu Íslendinga af ofbeldi og refsingum er eigindleg og því ekki hægt að yfirfæra niðurstöður hennar á þjóðina í heild. Megindleg rannsókn er í vinnslu og byggist hún á úrtaki úr þjóðskrá. Það væri mjög áhugavert að skoða hvernig þetta er í dag."

Afleiðing ofbeldis

Jónína bendir á að það þurfi að fræða og upplýsa fólk um breytt lagaumhverfi og áhrif ofbeldis hverskonar á heilsu barna. Önnur rannsókn sem Jónína og Geir hafa unnið í samvinnu við Álfgeir



„Langflestir töldu að þeir hefðu fengið ósköp hefðbundið íslenskt uppeldi," segir Jónína Einarsdóttir prófessor í mannfræði um rannsókn á reynslu Íslendinga af refsingum í uppeldi.

Loga Kristjánsson og Ingu Dóru Sigfúsdóttur snýr að áhrifum þess á heilsu og vellíðan 14 og 15 ára unglinga að hafa orðið vitni að deilum og ofbeldi á milli foreldra eða forsjáraðila sinna. Þetta var stór rannsókn þar sem upplýsingum frá 3515 unglingum var safnað árið 2003 af Rannsóknum og greiningu og birtingar í *Child Abuse & Neglect*.

„Tölurnar úr þessari rannsókn segja okkur að um fimmtungur unglinganna höfðu orðið vitni að alvarlegu rifrildi foreldranna og um þriðjungur hafði rifist alvarlega við foreldra sína. Um 7% höfðu orðið vitni að líkamlegum átökum fullorðinna á heimilinu og 6% höfðu sjálf lent í líkamlegum átökum við fullorðna á heimili sínu. Reynsla unglinganna af þessu jók líkur á einkennum um þunglyndi, reiði eða kvíða, auk þess að hafa neikvæð áhrif á sjálfsmynd unglinganna. Slík reynsla barna hefur því langtímaáhrif á heilsu og vellíðan þeirra. Það er því full ástæða til að huga sérstaklega vel að velferð og líðan barna og unglinga þar sem vitað er að ofbeldi og líkamleg átök hafa átt sér stað eða eiga sér stað á heimilum þeirra."

Börn með ADHD eru fórnarlömb fordóma

„Okkur þótti umræðan fremur villandi á málþinginu á Læknadögum um ADHD fullorðinna," segir hópur starfandi barna- og unglingageðlækna á barna- og unglingageðdeild Landspítalans. Þau segjast ósátt við að blandað sé saman í umræðunni greiningu og meðferð fyrir börn með ADHD og fullorðna þar sem þróun aðferða við greiningu og meðferð fyrir síðarnefnda hópinn virðist komin mun skemmra á veg. „Hjá börnum og unglingum er reynslan og þekkingin orðin mun meiri og greiningaraðferðirnar löngu staðlaðar og viðurkenndar," segja þau.

Hávar Sigurjónsson

Viðmælendur *Læknablaðsins* um þetta efni eru barna- og unglingageðlæknarnir Gísli Baldursson, Bertrand Lauth, Helgi Garðar Garðarsson, Dagbjörg Sigurðardóttir og Guðrún Bryndís Guðmundsdóttir.

„Það sem við erum fyrst og fremst ósátt við er hvað umræðan virðist vera hlaðin fordómum og kom það nokkuð skýrt fram á málþinginu. Þar var öllu blandað saman, meðferð og greiningu ADHD fyrir börn og fullorðna, misnotkun ákveðinna lyfja og jafnvel gefið í skyn að lyf sem ávísað er til barna og unglinga endi á svörtum markaði í höndum fíkla. Slíkt heyrir til svo mikilla undantekninga að fráleitt er að gera það að aðalatriði í svo alvarlegu máli sem þessi umræða er.

Greiningarleiðbeiningar fyrir börn og unglinga með ADHD hafa nú þegar verið gerðar og eru settar fram á skilmerkilegan hátt á vef landlæknisembættisins. Það er engin ástæða til að breyta þeim eða endurskoða. Hins vegar er verið að endurskoða sömu leiðbeiningar fyrir fullorðna og maður getur spurt sig hvort ekki sé full ástæða til þess. Það eru mörg börn á Íslandi sem hafa fengið ADHD greiningu en aðgengi að greiningu hér á landi hefur verið betra en víða annars staðar í löndunum í kringum okkur. Við stöndum okkur vel í þessum efnum og það er því ósanngjarnt gagnvart okkur, börnunum og foreldrum þeirra að setja fram í hálfkæringi, eins og gert var á málþinginu, að ADHD sé í mörgum tilvikum óþekkt og ærsl; kennarar heimti greiningu á uppivöðslusama drengi sem fái einfaldlega ekki útrás fyrir hreyfiþörf sína í skólanum. Þetta lýsir slíkri vanþekkingu að við furðum okkur á að læknar skuli láta slík ummæli frá sér fara. Greiningarferli fyrir ADHD er viðamikið, viðtöl eru tekin við foreldra og barnið, ýmissa sálfræðilegra prófa hjá barni er krafist, fjölskylduaðstæður og fjölskyldusaga eru skoðaðar ásamt gengi barnsins í skóla. Að loknu greiningarferli eru langflestir foreldrar frekar tregir til að setja börn sín á lyf og spyrja yfirleitt ítarlega um hvort ekki séu aðrir meðferðarmöguleikar í boði en lyfjagjöf áður en þeir fallast á slíka meðferð."

Vilja sjá fjölbreyttari úrræði

Hópurinn hefur áhyggjur af því að dregið hefur úr stuðningsúrræðum innan skólanna fyrir börn með hegðunar- og þroskafrávik.

„Það væri mjög gott ef hægt væri að bjóða börnum og foreldrum annars konar meðferð og stuðning til viðbótar við, eða í mörgum tilvikum í staðinn fyrir lyfjameðferð við ADHD. Þar stendur hnífurinn í kúnni og mótsagnirnar í málflutningi heilbrigðis- og skólayfirvalda eru æpandi. Annars vegar er talað um ofnotkun lyfja við ADHD og hins vegar eru fjárveitingar til annars konar meðferðar við ADHD af skornum skammti. Við myndum vilja sjá betra aðgengi að öðrum meðferðarúrræðum en lyfjagjöf. Stórum hluta af tíma barna er eytt innan veggja skólanna og því er mikil þörf á fjölbreyttari stuðnings- og meðferðarúrræðum fyrir þessi börn á þeim vettvangi. Lyfjameðferð getur verið gagnleg en er ekki alltaf nauðsynleg, sérstaklega þegar um vægari einkenni er að ræða. En skortur á öðrum úrræðum getur leitt til þess að börnin eru sett á lyf. Önnur úrræði skólakerfisins, svo sem stuðningskennsla og kennsla við minna krefjandi aðstæður en eru í skólastofunni, eru alltof fá. Þar er sífellt borið við peningaleysi. Við þetta bætist svo sú þróun í skólakerfinu að stækka bekkjadeildir með því að sameina bekki og kenna í stærri einingum þar sem áreitið verður sjálfkrafa mun meira og truflun af börnum með þroskafrávik enn meiri, þar sem þau ráða illa við slíkar aðstæður. Okkar skilaboð til heilbrigðis- og skólayfirvalda eru að lyfjameðferð við ADHD er í mörgum tilvikum nauðsynleg, en ekki alltaf og er ekki alltaf eina nauðsynlega meðferðin. Ýmis sálfræðileg nálgun vegna ADHD þyrfti að vera aðgengilegri í nærumhverfi barnanna, í það minnsta að vera raunhæfur möguleiki fyrir þennan hóp barna, ekki síst vegna fylgiraskana sem oftast eru til staðar. Í dag er raunveruleikinn sá að kostnaður stendur oft í vegi fyrir því að foreldrar geti nýtt sér aðra þjónustu þar sem yfirvöld greiða ekki niður meðferð af slíku tagi. Fæstir foreldrar hafa ráð á sálfræðimeðferð fyrir börn sín hjá sálfræðingum á stofu þar sem eitt viðtal kostar 8000-10.000 krónur. Það hefur verið reynt að mæta þessari þörf með því að ráða sálfræðinga inn á heilsugæslu en sú þjónusta er skammt á veg komin, miðað við þá þörf sem við



„Langflestir foreldrar eru frekar tregir til að setja börn sín á lyf," segja barna- og unglingageðlæknarnir á BUGL. Bertrand Lauth, Gísli Baldursson, Dagbjört Sigurðardóttir og Helgi Garðar Garðarsson.

vitum að er til staðar. Einnig er búið að skera mikið niður umönnunarbætur sem foreldrar langveikra barna fengu áður frá Tryggingastofnun ríkisins. Í raun gæti maður sagt að sú birtingarmynd sem umræðan um ADHD hefur tekið lýsi best þeim skorti og því skipulagsleysi sem er í þjónustu við börn og unglinga með geðraskanir. Einnig má velta fyrir sér hvort hrein mismunun sé viðhöfð í heilbrigðisþjónustu við börn með geðraskanir og geðræna erfiðleika miðað við heilbrigðisþjónustu vegna annarra sjúkdóma."

Ósanngjarn samanburður

„Það að meðhöndla barn með ADHD getur skipt sköpum fyrir sjálfsmynd þess einstaklings seinna meir, grundvöllurinn að geðheilbrigði er lagður á uppvaxtarárunum. Skilyrðin sem þessum börnum eru sett innan skólakerfsins eru sjaldnast á þeirra forsendum. Þeirra einkenni gera þeim erfiðara fyrir að takast á við ramma skólastofunnar. Það er því miður eðli vanda ADHD að börnin þurfa lyfjameðferð til að þau geti stundað nám í skólanum. Þannig eru mjög sterk tengsl milli lyfjanotkunar barna og viðveru þeirra í skóla. Það er staðreynd að yfir helmingur skólabarna sem þurfa lyfjameðferð við ADHD notar ekki lyf yfir sumartímann. Einnig vitum við í ljósi fjölmargra rannsókna sem gerðar hafa verið á ADHD að lyfin geta verið nauðsynleg fyrir barn en óþörf á fullorðinsárum enda hættir stór hluti barna að nota ADHD-lyf þegar þau koma á framhaldsskólaaldur. Vissulega er hópur fullorðinna svo illa haldinn af ADHD-einkennum að þeim gengur illa að ná stjórn á sínu lífi. Þetta fólk þarf meðferð og jafnvel lyf. Ekki má gleyma þeim fylgiröskunum við ADHD sem oftast eru til staðar strax í bernsku, svo sem mótþróa, hegðunarerfiðleikum, kvíða og þunglyndi. Þessar raskanir fylgja oft upp á fullorðinsár ásamt brotinni sjálfsmynd. Þegar einstaklingar hafa verið greindir seint eða ekki í bernsku, er ekki ólíklegt að þessi einkenni séu ein af birtingarmyndum vandans á fullorðinsárum. En spurningunni er ósvarað hvort sá hópur fullorðinna sem í dag fær lyf við ADHD þarf á þeim að halda í öllum tilvikum."

Þau segja að um ákveðna hluti verði að tala tæpitungulaust. „Umræðan um misnotkun rítalíns á rétt á sér vegna þess að vitað er að hluti þeirra lyfja sem læknar ávísa er misnotaður. Við höfum heyrt og séð algjörlega glórulausar ávísanir ritalíns sem hafa engan læknisfræðilegan tilgang. Okkur hættir til að afsaka slíka vitleysu með því að taka hana undir verndarvæng faglegrar umræðu. Þetta verður að stöðva og það erum við læknar sem eigum að gera það. Það er ekki hægt að sætta sig við að öll umræðan um svo alvarlegt mál sem ADHD er, litist af þessu. Því miður hefur hún gert það á undanförnum mánuðum. Samanburður við önnur lönd um ávísun metýlfenídat-lyfja er líka í mörgum tilfellum ósanngjarn þar sem ekki er tekið tillit til annarra örvandi lyfja sem ávísað er í sama tilgangi. Á Íslandi er metýlfenídat nánast eina lyfið í flokki örvandi lyfja sem ávísað er. Í Bandaríkjunum er meira en helmingur örvandi lyfja sem ávísað er af öðrum toga en metýlfenídat. Þetta er ekki tekið með í þeim samanburði sem haldið hefur verið hvað mest á lofti að undanförnu, meðal annars af landlækni á málþinginu á Læknadögum. Ef gerður væri raunhæfur samanburður á ávísun örvandi lyfja stæðum við betur en þessar tölur gefa til kynna."

Læknarnir á BUGL segja að nauðsynlegt sé að íslensk stjórnvöld líti sér nær varðandi stefnumörkun í málefnum barna og unglinga með sérþarfir. Nærtækt væri til dæmis að líta til Noregs þar sem sérstök áhersla hefur verið lögð á þennan málaflokk með sértækum stuðningsúrræðum. „Ef barn á í erfiðleikum í skólaumhverfi ber ekki fyrst að skoða það sem heilbrigðisvandamál, heldur mæta þörfum barnsins með nauðsynlegum úrræðum. Það er skoðun okkar að slíkar aðgerðir myndu draga markvisst úr lyfjanotkun."

Kennsla er ekki sama og nám

Í tilefni af 100 ára afmæli læknadeildar Háskóla Íslands var efnt til málþings á Læknadögum þar sem Óttar Guðmundsson flutti erindi um 250 ára sögu læknakennslu á Íslandi og Kristján Erlendsson fjallaði um læknakennslu í nútímanum, markmið og árangur. Edwin Zalniraitis prófessor í barnalækningum við University of Connecticut fjallaði um þróun læknakennslu í nútímanum og John Sandars prófessor við læknadeild háskólans í Leeds í Englandi ræddi framtíðarhorfur í læknakennslu tölvukynslóðarinnar, notkun sýndarsjúklinga og færnibúðir. Fundarstjóri var Guðmundur Þorgeirsson forseti læknadeildar.

Læknablaðið ræddi við Kristján Erlendsson formann kennsluráðs læknadeildar og framkvæmdastjóra Vísinda-, mennta- og gæðasviðs Landspítala um hvernig umræðan á málþinginu gæti nýst hér heima.

„Í erindi sínu vakti John Sandars athygli á því að í dag skiptir meira máli að hugsa um nám en kennslu. Það er nefnilega ekki alltaf það sama. Sandars benti á að nú eru nemendur oftast komnir lengra í tæknilegu tilliti en kennararnir, hvað varðar nám. Kennarar og háskóladeildir halda með sér fundi um það sem kallað er E-learning og vísar til rafrænnar tækni. Unga fólkið í dag hefur gríðarlega mikið vald á slíkri tækni, það er fætt og uppalið við hana, þekkir ekki annað, og við sem eldri erum þurfum að hafa okkur öll við til að standa jafnfætis þeim."

Fyrirlestrum fækkað um 30%

Kristján segir að nemendur tileinki sér námsefni á allt annan hátt en fyrir nokkrum árum og bendir á að hefðbundnar lesstofur standi stundum auðar en í kaffistofunni framan við sitji hópur stúdenta saman fyrir framan tölvuskjá, ræði efnið, vinni verkefni og læri saman. „Einstaklingsbundið nám, við lestur á þögulli lesstofu á alls ekki alltaf við í dag. Hefðbundnir fyrirlestrar eru að hluta til óþarfir enda hefur þeim fækkað um 30% í lyflækningum og handlækningum í læknadeild HÍ þótt námsefnið hafi fremur aukist en minnkað. Það virðist ekki skaða árangur nemendanna nema síður sé. Tæknin veitir nemendum einnig tafarlausan aðgang að slíku magni upplýsinga að annað eins hefur aldrei þekkst í veraldarsögunni. Það er verið að gera samninga um að setja allar stóru læknisfræðilegu textabækurnar, mörg þúsund blaðsíður í sumum tilfellum, inn í tölvutækt umhverfi, þannig að nemendur munu hafa aðgang hvar og hvenær sem er að þessu efni í gegnum tölvur og síma."

Þá bendir Kristján á að tölvutæknin nýtist á fleiri vegu þar sem er síaukin áhersla á þjálfun læknanema með sýndarsjúklinga og í færnibúðum þar sem tölvur eru nýttar í ýmsum tilgangi. „Læknanemar æfa sig á tölvustýrðum dúkkum og í mjög fullkomnum hermum þar sem hægt er að gefa lyf og gera aðgerðir af ýmsu tagi. Á vegum Evrópusambandsins hafa verið í gangi mjög spennandi verkefni þar sem sett eru upp í tölvulíkön um læknisfræðileg vandamál sem nemendur geta spreytt sig á með ýmsum hætti. Þarna fæst læknaneminn við sjúkling sem svarar spurningum og hægt er að nálgast ítarlegar upplýsingar um fyrri meðhöndlun og lyfjagjöf. Læknaneminn þarf síðan að koma með tillögur um meðferð og inngrip og vonandi verður það til þess að bæta líðan sjúklingsins. Ef læknaneminn lendir í vandræðum getur hann farið til baka og leiðrétt mistök, sem er hluti af námsferlinu. Í bandarísku sérfræðiprófunum er svipuðum aðferðum beitt þar sem sett er upp vandamál sem læknirinn verður að fylgja eftir og leysa úr. Þessi áhersla á tæknina er að nokkru leyti tilkomin vegna þess að í nútímaumhverfi sjúkrahúss er ekki mikil þolinmæði gagnvart því að læknanemar prófi sig áfram á raunverulegum sjúklingum. Rekstur nútímasjúkrahúsa snýst um hagkvæmni og sparnað, legudögum hefur fækkað verulega, og inniliggjandi sjúklingar eru yfirleitt mjög veikir og því er læknanemum síður hleypt að sjúklingum vegna þess tíma og umsjónar sem það útheimtir. Því miður hefur ekki tekist að skapa læknanemum nógsamleg tækifæri til starfsnáms utan spítala. Læknanámið er enn mjög sjúkrahúsmiðað og í dag er stundum sagt að sjúklingarnir séu farnir af spítölunum en læknanemarnir séu þar enn. Áherslan í lækningum nú á dögum er á göngudeildir, dagdeildir og heilsugæslu en læknanemarnir eru ennþá inn á legudeildunum.

Það skiptir því máli að skapa námsumhverfi þar sem hægt er að þjálfa læknanemana til fulls án þess að vera alltof háður sjúkrahúsumhverfinu. Þó er það ennþá þannig hér á Íslandi að

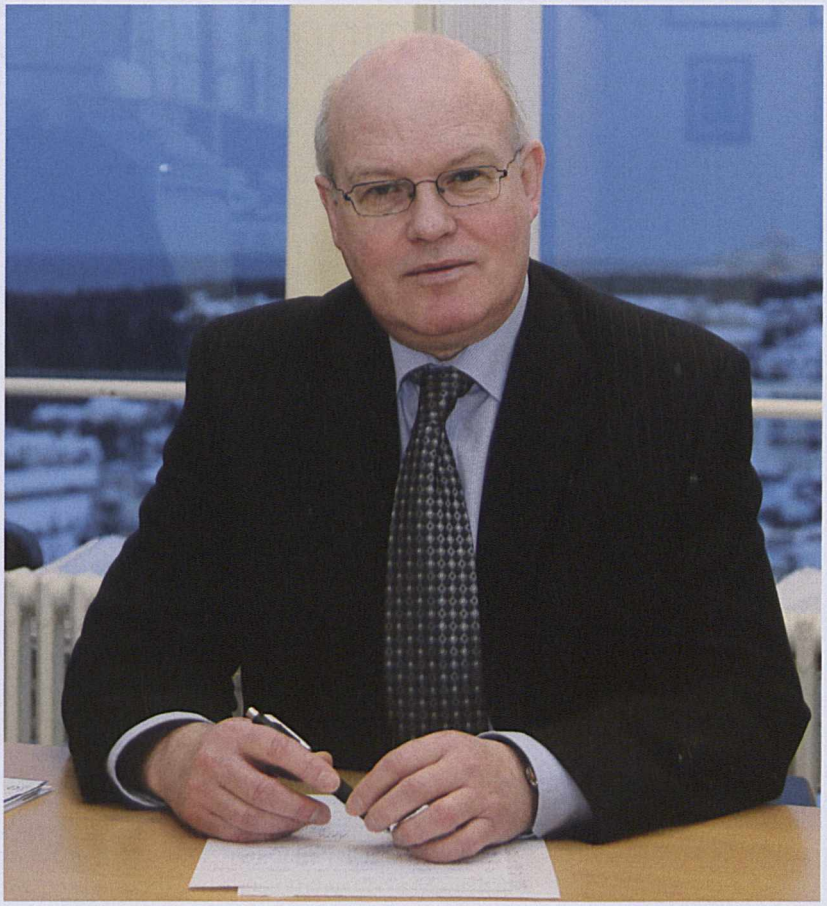
Hávar Sigurjónsson

læknanemar fá talsvert fleiri tækifæri til að meðhöndla sjúklinga en læknanemar við ýmsa háskóla erlendis. Við höfum fengið hingað erlenda skiptinema sem eru hissa á því hvað þeir fá að gera mikið. En þetta stefnir í sama horf hér og annars staðar."

Læknanáminu lýkur aldrei

Kristján segir að vegna þessara miklu breytinga sem orðið hafa á læknanáminu séu gerðar mun meiri kröfur en áður til tæknilegs búnaðar við kennsluna. „Nemendur sjá að nokkru leyti um sig sjálfir hvað þetta varðar, með sínar fartölvur en við þurfum að standa okkur betur en hingað til. Námsefnið og kennsluaðferðir eru í sífelldri endurskoðun og við þurfum stöðugt að vera á tánum. Sannarlega eru fyrirlestrar ódýrasta kennsluaðferðin en er í dag alls ekki sú besta. Þeir sem eru hvað framsæknastir tala um að leggja fyrirlestrana alveg niður. Fyrir litla einingu eins og okkar læknadeild er mjög kostnaðarsamt að breyta þessu og við höfum um nokkurt skeið haft aðgang að hugbúnaði erlendis sem veitir nemendum tækifæri til þjálfunar í sýndarveruleika. Læknadeildin á búnað til að veita nemendum þjálfun í saumum, setja upp nálar og þræða öndunarleggi, og í hjúkrunarfræðideild er ennfremur til mjög fullkomin dúkka, Hermann að nafni, sem hefur gjörbreytt klínískri þjálfun í hjúkrunarnáminu. Með hinu nýja heilbrigðisvísindasviði háskólans opnast ýmsir möguleikar á samnýtingu kennslutækja fyrir nemendur í heilbrigðisgreinunum í anda þverfaglegrar samvinnu og þverfræðilegs náms."

Fyrri hluti sérnáms í ýmsum greinum lækisfræði er nú í boði á Landspítala en læknar fara utan til að ljúka seinni hluta sérnámsins. „Flestir eru sammála um að þetta sé nokkuð gott fyrirkomulag og ekki ástæða til að lengja sérnámið hér heima. Fyrir vikið hefur ekki orðið knýjandi þörf fyrir flókinn og dýran kennslubúnað, eins og til dæmis skurðherma, þar sem okkar læknar fá aðgang að þeim í sérnámi sínu erlendis. Á hinn bóginn eru kröfurnar í dag orðnar slíkar að læknanámi lýkur í rauninni aldrei. Læknar þurfa að vera í stöðugri endurnýjun sinnar þekkingar og viðhalda þjálfun sinni, og í Bandaríkjunum þurfa sérfræðilæknar að gangast undir próf í sérgreininni á fimm ára fresti. Eflaust er það bara tímaspursmál hvenær við þurfum að taka á því með afgerandi hætti. Þó endurnýjun og viðhaldsmenntun íslenskra lækna sé ekki mjög skipulögð held ég að okkar læknar séu mjög meðvitaðir um þetta og nýti sér öll tækifæri sem bjóðast til að viðhalda og endurnýja þekkingu sína og þjálfun. Staða okkar er því góð þó eflaust megi gera betur."



„Í dag er stundum sagt að sjúklingarnir séu farnir af spítölunum en læknanemarnir séu þar enn," segir Kristján Erlendsson formaður kennsluráðs læknadeildar.

dáleiðslunámskeið
á hótel holti í reykjavík. samtals 8 dagar 6.-10. maí og 3. -7. júní, 2011



Kennt er alla dagana frá 10 - 17, stundum til 18 eftir atvikum. Námskeiðið er á ensku. Kennari er John Sellars, Clinical Hypnotherapist, FHS, Dip.(Hyp), SHS(Acc), NRH sem hefur starfað við dáleiðslu og kennt hana í 30 ár í Bretlandi Honum til aðstoðar er Sarah Bartlett, Clinical Hypnotherapist og hjúkrunarfræðingur Námskeiðið er vottað (Accredited) af stærstu samtökum dáleiðenda í Bretlandi, Hypnotherapy Scociety Námskeið John Sellars þykja vera með bestu námskeiðum í dáleiðslu

fyrir lækna

er dáleiðsla frábært tæki. Aðferðir John Sellars eru fljótvirkar og þær munu ekki tefja tímann heldur gera þér kleift að vinna hraðar auk þess að ná betri árangri og gera sjúklinga ánægðari.

Og allt í einu geta læknar náð árangri við vefjagigt, IBS og fjölmargt annað sem ekki hefur svarað annarri meðferð, og þá um leið dregið úr eða hætt lyfjagjöf.

allar frekari upplýsingar á http://4.is/dtl

Lækningar í dreifbýli á fallanda fæti



Sigurbjörn Sveinsson

sigurbjorn.sveinsson@heilsugaeslan.is

Höfundur er heimilislæknir í Mjódd og fyrrum formaður Læknafélags Íslands

Þegar ég hóf nám í læknadeild haustið 1970 hafði læknanámið verið fellt að nýjum alþjóðlegum straumum og minn árgangur fór eftir nýrri reglugerð um fyrirkomulag námsins. Læknaskólinn í Tromsö í Noregi var þá nýr af nálinni og námsskráin þar samþætt við félagslegt og einstaklingsbundið umhverfi sjúkdómanna, sem var nýnæmi fyrir okkur sem lærðum í skugga Steffensens og Grays Anatomy. Þessi viðhorf til læknakennslu eiga sér enn mikilvæga talsmenn.[1]

Þegar litið er til baka er tæplega hægt að segja að mikið hafi verið um byltingakenndar nýjungar í námsefni og prófun læknisefna annað en að kennarar lögðu fyrr mat á það hvort nýnemar kæmu til greina sem hæfir læknar og munnleg próf voru lögð af í preklíníska greinum. Það er þó eftirminnilegt að kennarar höfðu gjarnan á orði að þetta og hitt væri hagnýtt að kunna þegar við stæðum ein frammi fyrir viðfangsefnunum á landsbyggðinni. Ekki hafði verið vandræðalaust að manna stöður héraðslækna á Íslandi til margra ára og það var á allra vitorði. Við, unga fólkið, fundum að kennarar okkar höfðu einhverja meðvitaða eða ómeðvitaða tilfinningu fyrir ábyrgð sinni þegar litið væri til kennslu og innrætingar nýrra lækna sem þjóðin þarfnaðist. Árin milli 1970 og 1985 skiluðu enda umtalsverðri bylgju lækna sem valdi heimilislækningar að ævistarfi. Þeir hafa borið uppi heilsugæsluna fram að þessu um land allt.

Fyrir mörgum árum var orðið augljóst að nýgengi lækna í sérnámi í heimilislækningum var óviðunandi til að mæta þörfum þjóðfélagsins. Heimilislækningarnar voru hornreka í læknadeild þrátt fyrir allan góðan munnlegan vilja, og stjórnvöld lokuðu augunum fyrir þessum aðsteðjandi vanda. Félag íslenskra heimilislækna gaf Háskóla Íslands prófessorat í heimilislækningum til tveggja ára 1990 en þegar kom til ákvörðunar um framhald embættisins innan háskólans snerust hvorki menntamálaráðuneyti né Háskóli Íslands á sveif með heimilislækningunum og málinu var bjargað fyrir horn með aðstoð Guðmundar Bjarnasonar, fyrrum heilbrigðis- og tryggingaráðherra, sem þá var óbreyttur þingmaður. Prófessorsembættið hefur haft í för með sér ýmsar jákvæðar aukaverkanir og má þar telja bæði grasrótarrannsóknir og skipulegt framhaldsnám í heimilislækningum.

Í 1. tbl. *Læknablaðsins* á þessu ári vakti ég athygli á annmörkum sem þessu námi fylgja.[2] Námið hefur þróast til þess að sérfræðilæknar í heimilislækningum hafa nýtt þetta tækifæri til að hljóta fullnaðarmenntun hér á landi og með því orðið frábrugðnir félögum sínum í flestum öðrum sérgreinum læknisfræðinnar. Ég hef ekki fengið mikil viðbrögð við greininni nema þau helst að hún sé óskiljanleg. Reyndar með þeirri viðbót að ég þurfi ekki að hafa áhyggjur af þessu, það séu hvort eð er allir læknar í framhaldsnámi í heimilislækningum að hverfa úr landi vegna bágra kjara. Þeir séu eftirsóttir leiðtogar í heimilislæknaprógrömmum erlendis Þetta kemur ekki á óvart.

En það er fleira sem veldur áhyggjum. Íslenska læknastéttin verður í framtíðinni að minnsta kosti 60% konur og sennilega verður hlutfall kvenna í heimislækningum talsvert hærra. Ég geri ráð fyrir að það geti orðið um 80% innan fárra áratuga. Þetta á einnig við um sumar aðrar sérgreinar eins og við vitum. Konur eru ekki karlar, þær hugsa öðruvísi, gildismat þeirra er annað og náttúran hefur úthlutað þeim þessu ómótstæðilega hlutskipti að fæða börn og halda fjölskyldunni saman. Þetta mun án nokkurs vafa binda þær á klafann á Stór-Reykjavíkursvæðinu og þeim fáu öðrum þéttbýliskjörnum sem er til að dreifa. Ef skoðuð er mönnun heilsugæslunnar í alvörudreifbýli um þessar mundir efast ég um að hægt sé að telja konur í þessum störfum á fingrum nema annarrar handar. Ef þá það. Og ég er viss um að peningar munu ekki draga konur út í þessi héruð nema grænir skógar fylgi með. Svo bætti gamalreyndur kollega við, þegar þetta kom til umræðu í hópi lækna, að þeir sem lærðu heimilislækningar í Reykjavík myndu síst af öllum bjóða sig til þjónustu úti á landi. Má vera eitthvað satt í því.

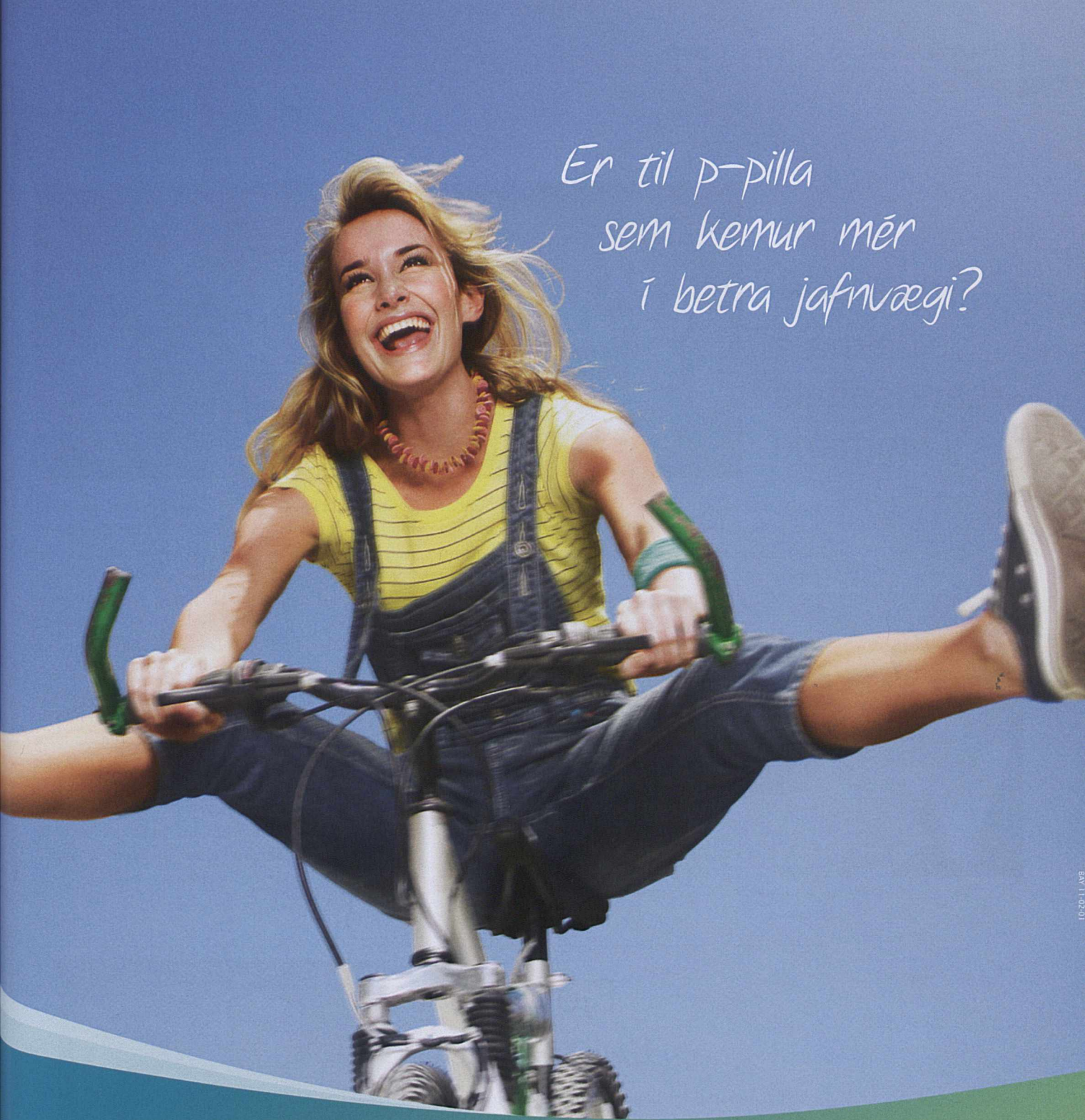
Undanfarin ár hafa stjórnvöld neitað að horfast í augu við þessar staðreyndir. Það virðist eins og feimnismál að breyttu kynjahlutfalli í læknastétt fylgi fleira en auknar fjarvistir vegna fæðingarorlofs og breytt viðhorf til vaktstöðu.

Mönnunarvandi heilsugæslunnar í dreifbýli er vaxandi og verður brátt yfirþyrmandi. Ef læknar leysa hann ekki munu aðrar heilbrigðisstéttir taka við verkefnum þeirra. Á liðnum vikum hefur komið í ljós að önnur heilbrigðisstétt er áhugasöm um að leysa vanda þjóðarinnar að þessu leyti og telur sig vel búna til þess. Ég er sannfærður um að það yrði ekki heppileg niðurstaða, hvorki fyrir þjóðfélagið né læknastéttina, og kunni að hafa víðtækari afleiðingar en á þeim landsvæðum eingöngu sem í hlut eiga.

Búðardal á þorra 2011.

Heimildir

1. Smith S. A recipe for medical schools to produce primary care physicians. N Engl J Med 2011; 364: 496-7.
2. Sveinsson S. Sérgrein í vanda. Læknablaðið 2011; 97; 48.



YAZ inniheldur **20µg** af etinýlestradíóli og **3 mg** af dróspírenóni í nýrri samsetningu **24/4** - sem hefur eftirfarandi kosti:

- Minni hormónasveiflur vegna styttra tímabils án hormóna[1]
- Meira öryggi gegn þungun en 21/7 pillur[1]
- Dregur marktækt úr þrymlabólum[2]

1. Klipping et al, Contraception 2008; 78: 16-25 2. SPC.

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Sérlyfjatexti á bls. 199

YAZ®

BAY 110201

Starfsánægja lækna á Landspítala í lágmarki



Læknaráð Landspítala efndi til opins fundar þann 18. febrúar um niðurstöður könnunar á starfsánægju innan spítalans. Þorbjörn Jónsson formaður læknaráðs hafði fyrstur framsögu og benti á að læknar væru sú stétt spítalans sem lýsti minnstri starfsánægju og væri það sannarlega umhugsunarefni. Hann brá upp mynd af vítahring þar sem óánægja með starfsaðstöðu og kjör leiddi af sér landflótta lækna og hvatti til þess að brugðist yrði við hið fyrsta, áður en í óefni væri komið. Runólfur Pálsson tók undir þetta og benti jafnframt á hversu mikilvægt væri að skýra markmið og stefnu spítalans innan deilda og í heild. Eyjólfur Þorkelsson benti á að kandídatar og almennir læknar væru langóánægðastir allra lækna, þar þyrfti að snúa við blaðinu. Björn Zoëga forstjóri tók síðastur til máls og kvaðst ekki jafn svartsýnn, samanburður við kannanir á sænskum spítölum væri ekki óhagstæður en staðan væri sú að ef auka ætti þjónustu í einni grein yrði að skera niður annars staðar á spítalanum.



Björn Zoëga, Eyjólfur Þorkelsson, Þorbjörn Jónsson og Runólfur Pálsson.

Fjölmennt læknahlaup

Læknahlaupið var haldið í annað sinn í lok Læknadaga laugardaginn 29. janúar, með þátttöku yfir 80 hlaupara. Hlaupinn var fimm kílómetra hringur í Laugardalnum, sem hófst og endaði við Laugardalslaugina.

Sigurvegari í karlaflokki var Stefán Guðmundsson læknanemi og í kvennaflokki sigraði Hrönn Guðmundsdóttir. Skilyrði til hlaups voru ekki hin bestu, hálka og bleyta á köflum en almennt voru þátttakendur á því að vel hefði tekist til og Læknahlaupið væri orðinn ómissandi þáttur í dagskrá Læknadaga. Í lok hlaups bauð læknigavörufyrirtækið Metronics þátttakendum upp á hressingu í anddyri Lauga.



Sigurvegararnir Stefán Guðmundsson og Hrönn Guðmundsdóttir.

Má sjúklingur með lifrarbólgu C fá díkloxacillín?



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.

Ungur maður með lifrarbólgu C var með útbreidd sýkt sár á fingrum og þarfnaðist sýklalyfjameðferðar. Lifrarpróf hans (ASAT og ALAT) voru vægt hækkuð en önnur blóðpróf eðlileg og ómskoðun af lifur jafnframt eðlileg. Sýklalyfið sem læknirinn ætlaði að gefa hefur stundum valdið lifrarskaða. Miðstöð lyfjaupplýsinga fékk spurningu um hvort óhætt væri að gefa unga manninum díkloxacillín vegna lifrarbólgunnar.

Lyfjahvörf margra lyfja breytast í lifrarsjúkdómum. Klínískt mikilvægi slíkra breytinga er meðal annars háð niðurbrotsleiðum lyfsins, hversu mikil umbrot eiga sér stað í fyrstu umferð í lifur og hversu skert lifrarstarfsemin er. Þannig eru líkur á að bráð veirulifrarbólga hafi lítil áhrif á útskilnað lyfja en áhrif langvinnrar lifrarbólgu fara eftir umfangi lifrarskaðans, með öðrum orðum hvort skorpulifur er til staðar og hversu alvarleg hún er. Engin ein mæling er til sem gefur til kynna efnaskiptahæfni lifrar en mælikvarðar eru til staðar á starfsemi hennar, svo sem Child-Pugh mælikvarði, sem byggir á bílirúbíni, albúmíni og INR í blóði, ásamt með tilvist vökva í kviðarholi og lifrarheilakvilla, og svokölluðum MELD (*model for end stage liver disease*) mælikvarða sem byggir á INR, bílirúbíni og kreatíníni í blóði.[1]

Aðrir eiginleikar sem hafa þarf í huga eru útskilnaðarhlutfall lyfs í lifur (*extraction ratio*) og magn lyfs sem skilst út með galli. Útskilnaðarhlutfall er það hlutfall lyfs sem er fjarlægt úr blóði í lifur og er talað um hátt og lágt útskilnaðarhlutfall lyfja. Breytingar á útskilnaði lyfja geta leitt til klínískt mikilvægra breytinga í aðgengi, sérstaklega lyfja með hátt útskilnaðarhlutfall í lifur.[1] Útskilnaður lyfja í lifur er háður tveimur þáttum, efnaskiptahæfni og blóðflæði til lifrar. Efnaskiptahæfni lifrar er skert bæði í bráða- og alvarlegum langvinnum lifrarskaða og getur þurft að lækka skammta margra lyfja. Auk þess dregur úr útskilnaði sumra lyfja þegar blóðflæði um lifur er skert. Í skorpulifur er blóðflæði um lifur skert og portæðarháþrýstingur getur valdið því að blóð flæðir framhjá lifur og þannig getur aðgengi sumra lyfja, sem verða venjulega fyrir miklu umbroti í fyrstu umferð um lifur, aukist. Sem dæmi má nefna própranólól, sem hefur mikið umbrot í fyrstu umferð um lifur. Própranólól er notað sem fyrirbyggjandi meðferð við blæðandi æðagúlum hjá skorpulifrarsjúklingum og verður að gefa í mun lægri skömmtum hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur en hjá sjúklingum með háþrýsting, til að forðast fyrirsjáanlegar aukaverkanir, svo sem lága púlstíðni og lágan blóðþrýsting.

Próteinbinding lyfja getur skipt máli við skerta lifrarstarfsemi. Í langvinnum lifrarsjúkdómi getur þéttni albúmíns í blóði lækkað, en albúmín er framleitt í lifur, og eykst þá svonefnt frítt form lyfja sem eru mikið próteinbundin, dæmi um þetta eru fenýtóín og warfarín.[2]

Við mat á því hvort óhætt sé að gefa lyf í lifrarsjúkdómi þarf að hafa eftirfarandi þætti í huga:

- Um hvers konar lifrarskaða er að ræða, einkenni (til dæmis vökvasöfnun í kviðarholi), lifrarpróf, albúmín og INR sem mælikvarða á framleiðslugetu lifrar.
- Aukaverkanir lyfja sem eru aðallega brotin niður í lifur og íhuga skammtalækkun í alvarlegum lifrarsjúkdómi.
- Íhuga skammtalækkun mikið próteinbundinna lyfja ef albúmín mælist lágt í blóði.
- Forðast lyf með róandi verkun ef hætta er á lifrarheilakvilla.

Díkloxacillín umbrotnar að litlum hluta í virk og óvirk niðurbrotsefni með hýdroxýleringu en er aðallega skilið út í þvagi með gaukulsíun (10%) og seytingu um nýrnapíplur (90%). Lyfið skilst einnig að litlum hluta út með galli í hægðum. Díkloxacillín er að vísu mikið próteinbundið (95%) en lyfið er lítið eitrað og því skapast ekki hætta þó meira sé á fríu formi. Sjaldgæf aukaverkun er skaði á smáum gallvegum innan lifrar (*cholestasis*).[3]

Þrátt fyrir að lifrarskaði sé þekkt aukaverkun lyfs eru almennt ekki taldar meiri líkur á því hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm en hjá öðrum. Þó að orsakir lifrarskaða af völdum lyfja séu í flestum tilfellum ekki þekktar, er oftast um að ræða erfðabundna galla við umbrot lyfsins. Aftur á móti ef sjúklingar með mikið skerta lifrarstarfsemi lenda í því að fá lifrarskaða getur þeirra lifur átt í meiri vandkvæðum með að jafna sig eftir skaðann.

Svar: Óhætt er að meðhöndla þennan sjúkling með díkloxacillíni.

1. Johnson T, Thomson A. Pharmacokinetics og drugs in liver disease. In: North-Lewis P, ed. Drugs and the Liver. 1st ed. Pharmaceutical Press, London 2008: 101-33.
2. Nickless G. An overview of hepatitis: part 1. Pharmaceut J 2008; 280: 411-4.
3. Lyfjastofnun - Lyfjaupplýsingar 2011. serlyfjaskra.is/ 16. febrúar 2011.

Hughrif í ferð öldungadeildar um Austurland 2009



Hörður Þorleifsson

Ferð þessi var farin 13.-17. júlí. Hjörleifur Guttormsson var leiðsögumaður, Leifur Jónsson fararstjóri og Sveinn Sigurbjarnarson bílstjóri Tanni Travel.

Á Fljótsdalshéraði var þoka fyrsta daginn.

Þrengir að oss þoka grá
svo þekkjast hvorki fjöll né hólar.
Vona að hún víki frá
og vermi aftur geislar sólar.

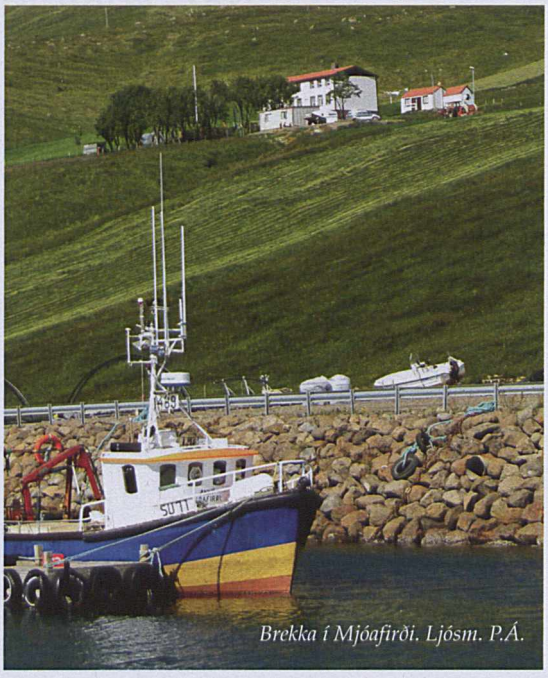
Borgarfjörður eystra er byggð í skjóli fjalla
og Borgin álfa vakir trygg yfir þessum stað.
Dyrastafir tröllauknir draga að sér alla
sem dýrka fagra veröld og Kjarval setti á blað.

Frá Borgarfirði eystri var farið til Loðmundarfjarðar á rútunni Gvendólínu nr. 2.

Yfir fjallaklöngur og ofar skýjum löngum
ók hún Gvendólína sem sögð er númer tvö.
Svenni var við stýrið og stýrði fram hjá dröngum,
styrkum höndum lagð'ana allar beygjur sjö.

Loðmundarfjörðinn við litum nú augum,
ljúft var að kanna þann fjarlæga heim.
Horfið var flöktið á fínustu taugum
og friðinn þar gripum við höndum tveim.

Síðan fórum við í Emilíu, öðrum bíl Tanna Travel til Mjóafjarðar. Bræðravatn/vötn eru á Mjóafjarðarheiði.



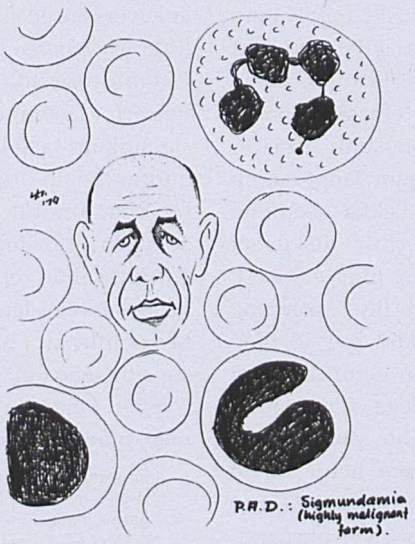
Brekka í Mjóafirði. Ljósm. P.Á.

Bræðravatni Emilía
ekki sinnti hót
en Mjóafjörðinn, fagra, hlýja,
flutti hún okkur mót.

Öldungur á bæ þar býr
búinn geði þekku.
Vinsæll er og viðmótshlýr
Vilhjálmur á Brekku.

Leiðsögn skýr og ljós í senn,
ljúft að fylgja henni.
Hafi þökk þeir heiðursmenn,
Hjörleifur og Svenni.

Skopmynd



Sigmundur Magnússon blóðmeinafræðingur.
Teikning: Sigurður V. Sigurjónsson

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

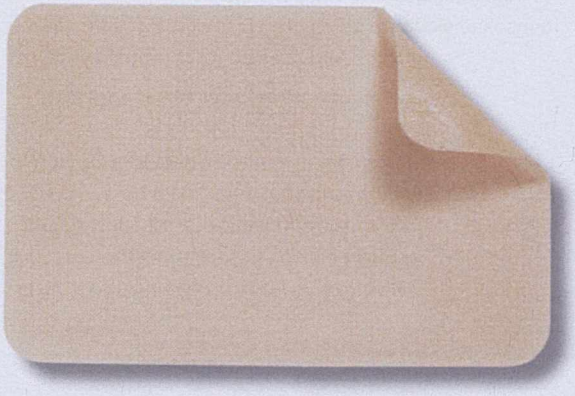
Vefsíða Öldungadeildar
finnst meðal annarra vefsíðna sérfélaga á síðu LÍ.



Þá var öldin önnur!

Þetta var fyrsta auglýsingin sem birtist á kápu *Læknablaðsins* í maí 1915. Hún „prýddi" kápu blaðsins til ársloka 1918.

EINN PLÁSTUR á viku ...



Norspan® forðaplástur
hentugur kostur til
meðferðar á krónískum/
langvarandi verkjum

Norspan® forðaplástur er
fáanlegur í 5, 10, 20 míkrógr/klst

... eða 56 töflur á viku?



Norspan® buprenorfin

Sérlyfjatexti á bls. 198

Meðferð við frekar miklum verkjum sem ekki eru vegna illkynja sjúkdóma þegar þörf er á ópíóða til að ná fram fullnægjandi verkjastillingu.
Norspan hentar ekki til meðferðar við bráðaverkjum.

Sykehuset Telemark

Sykehuset Telemark i Norge søker psykiatere og psykologer

Psykiatrisk klinikk og Barne- ungdomspsykiatrisk seksjon
Vi søker
- legespesialister/overleger
- psykologer
- leger i slutten av spesialiseringen

innen voksenpsykiatri og barne- og ungdomspsykiatri.
Vi søker dyktige medarbeidere som ønsker å flytte til Telemark fast, eller bare for en periode. Sykehuset har god bemanning, men ønsker å styrke fagområdene.

Sykehuset dekker befolkningen i hele Telemark fylke, sør i Norge, med kystbyen Kragerø i sør og Rjukan med Gaustatoppen i nord. De største byene i fylket er Skien og Porsgrunn, som ligger i områdene i sør, med ca. 100.000 innbyggere. Sykehuset Telemark har ca. 3 500 ansatte og har alle vanlige spesialisthelsetjenester innen somatikk og psykiatri. Vi legger til rette for forskning og utvikling. Arbeidsspråket er skandinavisk. Vi er behjelpelig med bolig og barnehage.
Det er gode kommunikasjoner til Oslo og kontinentet. Mellom Skien og Oslo er det 130 km (under 2 t. med bil). Området rundt Skien og Porsgrunn kalles Grenland.
På www.grenland.no kan du se hva Grenland kan tilby.

Psykiatrisk klinikk har ca. 700 medarbeidere. Vi har totalt 39 legestillinger hvorav 25 er spesialister i voksenpsykiatri. Disse jobber på ulike avdelinger ved klinikken, hovedsaklig lokalisert i byene Skien og Porsgrunn. Psykiatrisk klinikk har nå ledige legestillinger som spesialist i voksenpsykiatri og psykologer.

Barne- og ungdomspsykiatrisk seksjon (BUPS) er en del av Barne- og ungdomsklinikken (BUK) og består av poliklinikker og fylkesdekkende tjenester. BUPS har 10 legestillinger hvorav 5 er spesialister i barne- og ungdomspsykiatri, og 20 psykologstillinger. Vi søker psykologer.

Sykehuset har allerede flere islandske overleger og psykologer. Som referanse om hvordan det er å jobbe hos oss, kan du kontakte en av våre islandske leger Gisli Baldursson, tlf. +3548937632.

Representanter for Sykehuset Telemark vil være tilstede i Reykjavik 25. og 26. mars for samtaler med interesserte kandidater. Ta kontakt på mail for nærmere avtale om tidspunkt: klinikksjef barne- og ungdomspsykiatri Gunnar Gausel, tlf. +47 99463655 / gunnar.gausel@sthf.no eller klinikksjef psykiatrisk klinikk Jostein Todal, tlf. +47 99331960 / jostein.todal@sthf.no .
Du kan også kontakte oss direkte på Hotell Borg disse dagene. Mer informasjon om Sykehuset Telemark på www.sthf.no
Der kan du også søke direkte på annonserte stillinger.

ST – en del av foretaksgruppen HELSE SØR-ØST

Styrkir til rannsókna vegna eyrnasuðs (tinnitus) Liljusjóðurinn

Rannsóknar- og styrktarsjóður Lilju Guðrúnar Hannesdóttur

Tilgangur sjóðsins er að styrkja rannsóknir á eyrnasuði. Tilgangur rannsókna skal vera sá að afla allrar vitneskju sem hægt er til að komast að ástæðum þess að fólk þjáist af eyrnasuði.

Umsóknarfrestur er til 18. apríl 2011

Úthlutað verður úr sjóðnum á afmælisdegi Lilju Guðrúnar, 24. maí 2010.
Umsóknareyðublöð má nálgast á heimasíðu sjóðsins www.liljusjodurinn.is eða hjá undirrituðum.
Hannes Petersen dósent; hpet@landspitali.is
eða Ingibjörg Hinriksdóttir; ingibjorg@hti.is

Sumarafleysingar á heilsugæslustöðvum Heilbrigðisstofnunar Suðurlands

Við Heilbrigðisstofnun Suðurlands eru nú lausar afleysingarstöður lækna á heilsugæslustöðvum stofnunarinnar. Óskað er eftir læknum til afleysinga á heilsugæslustöðvunum í Rangárþingi (2), Vík (1), Kirkjubæjarklaustri (1), Laugarási (1), Hveragerði (1), Þorlákshöfn (1) og á Selfossi (1).

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

Upplýsingar um afleysingarnar veita yfirlæknar viðkomandi heilsugæslustöðva og Óskar Reykdalsson, framkvæmdastjóri lækninga í síma 868-1488: oskar@hsu.is

Í Rangárþingi Guðmundur Benediktsson, gudmundurben@hsu.is
Á Selfossi Arnar Guðmundsson; arnar@hsu.is
Í Laugarási Gylfi Haraldsson; gylfi@hsu.is
Í Hveragerði Ragnar Gunnarsson; ragnar@hsu.is
Í Þorlákshöfn Helgi Hauksson; helgi@hsu.is
Í Vík Sigurgeir Jenssen; sigurgeir@hsu.is
Á Kirkjubæjarklaustri Sigurður Árnason; sigurdura@hsu.is

Umsóknir sendist til viðkomandi yfirlæknа eða Óskars Reykdalssonar framkvæmdastjóra lækninga fyrir 20. mars 2011.

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. Þvagburrð.
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 kreatínínúthreinsun, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatínínúthreinsun 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 öðru 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 rifampicín 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 próbenciðs 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. bepridil, cisapríð, difemanil, 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, kviðaróskun, 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 bilirúbíni. 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

Sildenafil Actavis – *50 mg og 100 mg*

Sildenafil Actavis – sildenafil 50 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur. **Virk innihaldsefni og styrkleikar**: Hver tafla inniheldur 50 mg sildenafíl (sem sítrat). Hjálparefni: 124,76 mg laktósi einhýdrat í hverri töflu. Sildenafil Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur 100 mg sildenafíl (sem sítrat). Hjálparefni: 249,52 mg laktósi einhýdrat í hverri töflu. **Ábendingar:** Til meðferðar við ristruflunum hjá karlmönnum en það er þegar stinning getnaðarlims næst ekki eða helst ekki nægilega lengi til að viðkomandi geti haft samfarir á viðunandi hátt. Til þess að Sildenafil Actavis verki þarf kynferðisleg örvun að koma til. **Skammtar og lyfjagjöf:** Lyfið er ætlað til inntöku. *Notkun handa fullorðnum.* Ráðlagður skammtur er 50 mg sem tekinn er eftir þörfum um það bil 1 klst. fyrir samfarir. Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammtinn í 100 mg eða minnka hann í 25 mg. Hámarksskammtur sem mælt er með er 100 mg. Hámarksskammtatíðni sem mælt er með er einu sinni á sólarhring. Sé Sildenafil Actavis tekið inn með mat getur það seinkað verkun lyfsins miðað við töku þess á fastandi maga. *Notkun handa öldruðum.* Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum. *Notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.* Leiðbeiningar um skammta undir yfirskriftinni „Notkun handa fullorðnum" eiga einnig við sjúklinga með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun = 30-80 ml/mín.). Þar sem úthreinsun sildenafíls er lægri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) er mælt með notkun 25 mg skammts. Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammt í 50 mg og 100 mg. *Notkun handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.* Þar sem úthreinsun sildenafíls er lægri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (t.d. skorpulifur) er mælt með notkun 25 mg skammts. Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammt í 50 mg og 100 mg. *Notkun handa börnum og unglingum.* Sildenafil Actavis er ekki ætlað einstaklingum yngri en 18 ára. *Notkun handa sjúklingum, sem nota önnur lyf.* Mælt er með að gefa sjúklingum, sem eru samtímis meðhöndlaðir með CYP3A4 hemlum öðrum en rítónavíri, 25 mg upphafsskammt. Rítónavír á ekki að taka samtímis sildenafil. Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli, eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í stöðugu ástandi áður en meðferð með sildenafíli hefst. Einnig ætti að hugleiða að hefja meðferð með 25 mg skammti sildenafíls. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Í samræmi við þekkt áhrif sildenafíls köfnunarefnisoxíð/hringlaga gvanósíneinfosfat (cyclic guanosine monophosphate (cGMP))-efnaferilinn hefur verið sýnt fram á að það eykur lágþrýstingsvaldandi áhrif nítrata og má því ekki nota það samtímis efnum sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) og hvers konar nítrötum. Lyf til meðferðar við ristruflunum, þar með talið sildenafíl, á ekki að gefa körlum sem ráðið er frá því að stunda kynlíf (t.d. sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma eins og hvikula hjartaöng eða alvarlega hjartabilun). Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfótvíesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki eiga ekki að nota Sildenafil Actavis. Öryggi af notkun sildenafils hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota það: Alvarlega skert lifrarstarfsemi, lágþrýstingur (blóðþrýstingur lægri en 90/50 mmHg), sjúklingar sem nýlega hafa fengið heilablóðfall eða kransæðastíflu og þekktur arfgengur hrörnunarsjúkdómur í sjónhimnu (retina) eins og sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfótvíesterasa sjónhimnu). **Varúð:** Kanna skal sjúkdómssögu og rannsókn gerð til greiningar á hvort um ristruflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins. Áður en einhver meðferð við ristruflunum hefst skal læknirinn rannsaka ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar sem nokkur áhætta er fyrir hendi hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Sildenafíl hefur æðaútvíkkandi eiginleika, sem valda vægri og tímabundinni lækkun blóðþrýstings. Læknirinn skal íhuga vandlega áður en sildenafíli er ávísað, hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna slíkra æðaútvíkkandi áhrifa, einkum í tengslum við samfarir. Sjúklingar, sem eru í aukinni hættu vegna æðaútvíkkandi áhrifa eru m.a. þeir sem eru með útflæðisteppu í vinstra slegli (t.d. ósæðarþrengsli, hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun) eða þeir sem eru með mjög sjaldgæf heilkenni fjölþættrar visnunar æðakerfis sem einkennist af alvarlega skertri sjálfstjórn á blóðþrýstingi. Sildenafil Actavis eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við notkun sildenafíls, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáföllum, þar á meðal kransæðastíflu, hvikulli hjartaöng (unstable angina), skyndilegum hjartadauða, sleglatakttruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklinga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku sildenafíls án þess að samfarir ættu sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr með það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint, eða öðrum þáttum. Gæta skal varúðar við notkun lyfja við ristruflunum, þar með talið sildenafíl, hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) eða hjá sjúklingum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðfrumublóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði). Öryggi og verkun af notkun sildenafíls samtímis meðhöndlun með öðrum lyfjum við ristruflunum hefur ekki verið rannsökuð. Samtímis meðferð er því ekki ráðlögð. Greint hefur verið frá sjónskerðingu og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun sildenafíls og annarra PDE5 hemla. Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku Sildenafil Actavis og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu. Ekki er mælt með samtímis notkun sildenafíls og rítónavírs. Gæta skal varúðar þegar sildenafil er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka þar sem samtímis notkun þessara lyfja getur valdið einkennum lágþrýstings hjá fáeinum viðkvæmum einstaklingum. Líklegast er að einkennin komi fram á fyrstu 4 klst. eftir töku sildenafíls. Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli, eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í stöðugu blóðaflfræðilegu ástandi áður en meðferð með sildenafíli hefst. Hugleiða ætti að hefja meðferð með 25 mg skammti sildenafíls. Auk þess ætti læknir að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðuþrýstingsfalls. Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að sildenafíl auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna í mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun sildenafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Sildenafíl skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu. Sildenafil Actavis töflurnar innihalda laktósa einhýdrat (mjólkursykur). Sildenafil Actavis skal ekki gefa mönnum með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar. Sildenafil Actavis er ekki ætlað konum. **Milliverkanir:** *Áhrif annarra lyfja á sildenafíl. In vitro rannsóknir:* Umbrot sildenafíls verða fyrst og fremst fyrir áhrif cýtókróm P450 (CYP) ísóensíma 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun sildenafíls. *In vivo rannsóknir:* Mat á lyfjahvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum, bendir til þess að úthreinsun sildenafíls minnki séu CYP3A4 hemlar gefnir samtímis (eins og t.d. ketókónazól, erýtrómýsín og címetidín). Enda þótt tíðni aukaverkana hjá þessum sjúklingum hafi ekki aukist þegar sildenafíl var gefið samtímis er ráðlegt að nota 25 mg skammt í upphafi. Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á dag) og eins skammts af sildenafíli (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á C_{max} sildenafíls og 1.000% (ellefuföld) hækkun á AUC sildenafíls í blóði. Eftir 24 klst. voru blóðgildi sildenafíls enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar sildenafíl var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun, sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum (substrates). Sildenafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf rítónavírs. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum lyfjahvarfarannsóknum er ekki mælt með samtímis notkun sildenafíls og rítónavírs, en sé slíkt gert á heildarskammtur sildenafíls ekki að fara yfir 25 mg á 48 klst. tímabili. Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á dag) og eins skammts af sildenafíli (100 mg) varð 140% hækkun á C_{max} sildenafíls og 210% hækkun á AUC sildenafíls í blóði. Sildenafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf sakvínavírs (sjá kafla 4.2). Öflugri CYP3A4 hemlar eins og ketókónazól og ítrakónazól eru taldir hafa meiri áhrif. Eftir inntöku eins 100 mg skammts af sildenafíli með erýtrómýsíni, sem er sértækur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á dag í 5 daga) varð 182% hækkun á aðgengi sildenafíls (AUC). Hjá venjulegum heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í 3 daga) hefði áhrif á AUC, C_{max}, t_{max}, stuðul útskilnaðarhraða né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma sildenafíls eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cýtókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á blóðþéttni sildenafíls þegar það var gefið samtímis sildenafíli (50 mg). Greipaldinsafi, sem er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg, getur valdið lítils háttar aukningu á blóðþéttni sildenafíls. Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnesíumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi sildenafíls. Enda þótt sérstakar rannsóknir hafi ekki verið gerðar á milliverkunum við öll lyf, kom í ljós við mat á lyfjahvörfum, að samtímis notkun eftirtalinna lyfja hafði ekki áhrif á lyfjahvörf sildenafíls: CYP2C9 hemlar (eins og tólbútamíð, warfarín og fenýtóín), CYP2D6 hemlar (eins og sértækir serótónín endurupptöku hemlar og þríhringlaga geðdeyfðarlyf), tíazíð og skyld þvagræsilyf, mikilvirk (loop-) og kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, kalsíumgangalokar, beta-blokkar eða lyf sem örva CYP450 umbrot (eins og rífampisín, barbítúröt). Nicoarandil er blanda kalsíumgangavirkjara og nítrata. Vegna nítrat innihaldsins getur það haft alvarlegar milliverkanir við sildenafíl. *Áhrif sildenafíls á önnur lyf. In vitro rannsóknir:* Sildenafíl hefur væga hamlandi verkun á cýtókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (IC_{50}>150 μM). Við hámarksblóðþéttni sildenafíls sem er um 1 μM eftir ráðlagða skammta, er ólíklegt að Sildenafil Actavis breyti úthreinsun hvarfefna þessara ísóensíma. Engin gögn liggja fyrir um milliverkanir sildenafíls og ósértækra fosfótvíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýridamóls. *In vivo rannsóknir:* Í samræmi við þekkta verkun sildenafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn hefur verið sýnt fram á, að sildenafíl eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samtímis notkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata á hvaða formi sem er, er því frábending. Samtímis notkun sildenafíls hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá fáeinum viðkvæmum einstaklingum. Líklegast er að einkennin komi fram á fyrstu 4 klst. eftir töku sildenafíls. Sildenafíl (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfja milliverkanarannsóknum, notað samtímis alfa-blokkanum doxazósín (4 mg og 8 mg) hjá sjúklingum með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils sem voru í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð. Hjá þessu þýði var meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð var gefið sildenafíl og doxazósín samtímis, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuþrýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstilfinning, en ekki yfirlið. Engar marktækar milliverkanir komu í ljós við töku sildenafíls (50 mg) samtímis tólbútamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg), en þau umbrotna bæði fyrir tilstilli CYP2C9. Sildenafíl (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru (150 mg). Sildenafíl (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls í heilbrigðum einstaklingum, þegar C_{max} alkóhóls í blóði var að meðaltali 80 mg/dl. Á heildina litið sýndu eftirtaldir flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja engan mun á aukaverkunum hjá sjúklingum sem tóku sildenafíl í samanburði við þá sem tóku lyfleysu: Þvagræsilyf, beta-blokkar, ACE-hemlar, angíótensín II hemlar, blóðþrýstingslækkandi lyf (æðavíkkandi lyf eða lyf með miðlæga verkun), adrenvirkir taugafrumuhemlar, kalsíumgangalokar og alfa-blokkar. Í einni sértækri rannsókn á milliverkunum, þar sem sjúklingum með háþrýsting var gefið sildenafíl (100 mg) ásamt amlódipíni kom í ljós aukin lækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu eða um 8 mmHg. Samsvarandi lækkun á þanbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu var 7 mmHg. Þessi aukna blóðþrýstingslækkun var af hliðstæðri stærðargráðu og þegar sildenafíl var gefið eitt sér heilbrigðum einstaklingum. Sildenafíl (100 mg) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV próteasa hemlanna sakvínavírs og rítónavírs við stöðuga blóðþéttni þeirra, en þeir eru báðir CYP3A4 ensímhvarfefni. **Aukaverkanir:** Mjög algengar (≥1/10); Höfuðverkur. Algengar (≥1/100 til <1/10); Sundl, sjóntruflanir, truflun á litaskyni, hitasteypur/roði, nefstífla, meltingartruflanir. Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); Svefnhöfgi, minnkað snertiskyn, röskun í augnslímu, augnsjúkdómar, óeðlileg táraseyting, aðrir augnsjúkdómar, svimi, eyrnasuð, hjartsláttarónot, hraðtaktur, uppköst, ógleði, munnþurrkur, húðútbrot ,vöðvaþrautir, brjóstverkur, þreyta, aukinn hjartsláttur. Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); Ofnæmi, heilablóðfall, yfirlið, heyrnarleysi*, háþrýstingur, lágþrýstingur, hjartadrep, gáttatif, blóðnasir. Tíðni ekki þekkt (≤1/10.000); Skammvinnt blóðþurrðarkast (transient ischemic attack), flog, endurtekin flog, framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), stífla í æðum sjónu og skerðing á sjónsviði, sleglasláttarglöp, hvikul hjartaöng, skyndilegur hjartadauði, standpína, langvarandi stinning getnaðarlims. * Eyrnakvillar: Skyndilegt heyrnarleysi. Eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá nokkrum tilfellum um skyndilega heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi við notkun hvaða PDE5 hemils sem er, þ.á m. sildenafíls. **Pakkningar og hámarksverð í smásölu (1. sept. 2010):** 50 mg 4 stk; 5.825 kr. 50 mg 12 stk; 15.591 kr. 100 mg 4 stk; 6.184 kr. 100 mg 12 stk; 16.375 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R. **Greiðsluþátttaka:** 0. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf. Júlí 2010.

actavis
hagur í heilsu

AZILECT (rasagílín) töflur

Hver tafla inniheldur 1 mg af rasagílíni (sem mesílat). **Ábendingar:** Ætlað til meðferðar við Parkinsonssjúkdómi af óþekktum uppruna í einlyfjameðferð (án levódópa) eða viðbótarmeðferð (með levódópa) hjá sjúklingum sem eru með sveiflur eftir síðasta skammt. **Skammtar:** 1 mg einu sinni á dag með eða án levódópa. Lyfið má taka með eða án matar. Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga.Ekki er mælt með notkun fyrir börn og unglinga þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi er frábending gegn gjöf rasagílíns. Forðast skal gjöf rasagílíns hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar meðferð með rasagílíni er hafin hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ef væg skerðing á lifrarstarfsemi þróast í miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með rasagílíni. Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða meðferð með öðrum mónóamínoxidasahemlum (að meðtöldum lyfjum og náttúrulyfjum sem fást án lyfseðils t.d. jónsmessurunna) eða petidíni. Að minnsta kosti 14 dagar verða að líða frá því að rasagílín meðferð er hætt þar til meðferð með MAO-hemlum eða petidíni er hafin. Verulega skert lifrarstarfsemi er frábending fyrir gjöf rasagílíns. **Varnaðarorð og varúðarreglur:** Forðast skal samhliða notkun rasagílíns og flúoxetíns eða flúvoxamíns. Líða skulu a.m.k. fimm vikur frá því að meðferð með flúoxetíni er hætt þar til meðferð með rasagílíni er hafin. Að minnsta kosti 14 dagar skulu líða frá því að meðferð með rasagílíni er hætt þar til meðferð með flúoxetíni eða flúvoxamíni er hafin. Samhliða notkun rasagílíns og dextrómethorphans eða adrenvirkra lyfja, þ.m.t. lyfja í nefdropum, og lyfja til inntöku við nefstíflu eða lyfjum við kvefi, sem innihalda efedrín eða pseudoefedrín er ekki ráðlögð. Meðan á klínísku þróunaráætluninni stóð vöktu tilfelli af sortuæxli grun um tengsl við notkun á rasagílíni.Upplýsingarnar sem hafa safnast benda til að Parkinsonssjúkdómur og ekki eitthvert sérstakt lyf, tengist aukinni hættu á húðkrabbameini (ekki aðeins sortuæxli). Allar grunsamlegar húðskemmdir skulu metnar af sérfræðingi. Gæta skal varúðar þegar meðferð með rasagílíni er hafin hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Forðast skal notkun á rasagílíni hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ef væg skerðing á lifrarstarfsemi þróast í miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með rasagílíni . **Milliverkanir:** Ekki má gefa rasagílín samhliða öðrum MAO-hemlum (að meðtöldum lyfjum og náttúrulyfjum sem fást án lyfseðils t.d. Jónsmessurunna) þar sem hætta getur verið á ósértækri MAO-hemlun sem getur leitt til hættulegrar blóðþrýstingshækkunar. Alvarlegar aukaverkanir hafa komið fram við samhliða notkun petidíns og MAO-hemla, að meðtalinni samhliða notkun annars sértæks MAO-B hemils. Rasagílín skal ekki nota samhliða petidíni. Greint hefur verið frá milliverkunum við notkun MAO-hemla samhliða adrenvirkum lyfjum. Því er samhliða notkun rasagílíns og adrenvirkra lyfja þ.m.t. í nefdropum og lyfjum til inntöku við nefstíflu eða lyfja við kvefi sem innihalda efedrínn eða pseudoephedrín, ekki ráðlögð m.t.t. MAO-hamlandi áhrifa rasagílíns. Milliverkanir hafa verið skráðar eftir samhliða notkun dextrómetorphans og ósértækra MAO-hemla. Því er samhliða notkun rasagílíns og dextrómetorphans ekki ráðlögð m.t.t. MAO-hamlandi áhrifa rasagílíns. Samhliða notkun rasagílíns og flúoxetíns eða flúvoxamíns ætti að forðast. Alvarlegar aukaverkanir hafa verið skráðar við samhliða notkun SSRI lyfja, SNRI lyfja, þríhringlaga geðdeyfðarlyfja, fjórhringlaga geðdeyfðarlyfja og MAO-hemla. Því ætti að gefa geðdeyfðarlyf með varúð m.t.t. MAO-hamlandi áhrifa rasagílíns. Hjá sjúklingum með Parkinsonssjúkdóm sem fengu langvarandi levódópa meðferð ásamt meðferð með rasagílíni voru engin klínískt marktæk áhrif af levódópa meðferð á rasagílín úthreinsun. *In vitro* rannsóknir á efnaskiptum hafa sýnt að CYP1A2 er helsta ensímið í umbrotum rasagílíns. Samhliða gjöf rasagílíns og cíprófloxasíns (hemils á CYP1A2) jók AUC rasagílíns um 83%. Samhliða gjöf rasagílíns og theófýllíns (hvarfefnis CYP1A2) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf lyfjanna. Af þessu má sjá að öflugir CYP1A2 hemlar geta breytt blóðþéttni rasagílíns og ætti því að gefa þá með varúð. Hjá sjúklingum sem reykja er aukin áhætta að plasma gildi rasagílíns lækki, vegna efnaskipta ensímsins CYP1A2. *In vitro* rannsóknir sýndu að rasagílín í styrknum 1 µg/ml (sem jafngildir þéttni sem er 160 sinnum meðaltals C_{max} ~ 5,9-8,5 ng/ml hjá sjúklingum með Parkinsonssjúkdóm eftir endurtekna 1 mg skammta af rasagílíni), hamlaði ekki cýtokróm P450 ísóensímunum, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP4A. Þessar niðurstöður sýna að ólíklegt er að lækningaleg þéttni rasagílíns hafi klínískt marktæk áhrif á hvarfefni þessara ensíma. Samhliða gjöf rasagílíns um munn og entacapóns jók úthreinsun rasagílíns um 28%. Niðurstöður fimm rannsókna á milliverkunum rasagílíns og týramíns, ásamt niðurstöðum mælinga á blóðþrýstingi eftir máltíðir ásamt því að engar milliverkanir týramíns/rasagílíns voru skráðar í klínískum rannsóknum sem gerðar voru án takmarkana á týramíni, sýna að rasagílín má nota af öryggi án takmarkana á týramíni í fæðu. **Aukaverkanir:** Aukaverkanir sem hafa a.m.k. 2% mun frá lyfleysu eru merktar með *skáletri.* Í svigum er tíðni aukaverkana rasagílíns annars vegar og lyfleysu hins vegar.*Einlyfjameðferð:* Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra**:** Algengar: inflúensa (4,7% á móti 0,7%). Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ): Algengar: húðkrabbamein (1,3% á móti 0,7%) Blóð og eitlar: Algengar: hvítfrumnafæð (1,3% á móti 0%) Ónæmiskerfi: Algengar: ofnæmi (1,3% á móti 0,7%) Efnaskipti og næring: Sjaldgæfar: minnkuð matarlyst (0,7% á móti 0%) Geðræn vandamál: Algengar: *þunglyndi (5,4% á móti 2%),* ofskynjanir (1,3% á móti 0,7%) Taugakerfi: Mjög algengar: *höfuðverkur (14,1% á móti 11,9%).* Sjaldgæfar: heilablóðfall (0,7% á móti 0%). Augu: Algengar: *táruubólga (2,7% á móti 0,7%).* Eyru og völundarhús: Algengar: svimi (2,7% á móti 1,3%). Hjarta: Algengar: hjartaöng (1,3% á móti 0%) Sjaldgæfar: hjartadrep (0,7% á móti 0%). Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: Algengar: *nefslímubólga (3,4% á móti 0,7%).* Meltingarfæri: Algengar: uppþemba (1,3% á móti 0%). Húð og undirhúð: Algengar: *húðbólga (2,0% á móti 0%)* Sjaldgæfar: útbrot með blöðrum (0,7% á móti 0%). Stoðkerfi og stoðvefur: Algengar: *vöðva- og beinverkir (6,7% á móti 2,6%), hálsverkur (2,7% á móti 0%),* liðagigt (1,3% á móti 0.7%). Nýru og þvagfæri: Algengar: áköf þvaglátaþörf (1,3% á móti 0,7%). Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: Algengar: hiti (2,7% á móti 1,3%), *lasleiki 2% á móti 0%). Viðbótarmeðferð (adjunct therapy):* Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ): Sjaldgæfar: sortuæxli í húð (0,5% á móti 0,3%). Efnaskipti og næring: Algengar: minnkuð matarlyst (2,4% á móti 0,8%). Geðræn vandamál: Algengar: ofskynjanir (2,9% á móti 2,1%), óeðlilegar draumfarir (2,1% á móti 0,8%) Sjaldgæfar: ringlun (0,8% á móti 0,5%). Taugakerfi: Mjög algengar: *hreyfingartruflanir (10,5% á móti 6,2%)* Sjaldgæfar: truflun á vöðvaspennu (2,4% á móti 0,8%), heilkenni úlnliðsganga (1,3% á móti 0%), jafnvægistruflanir (1,6% á móti 0,3%) Sjaldgæfar: heilablóðfall (0,5% á móti 0,3%). Hjarta: Sjaldgæfar: hjartaöng (0,5% á móti 0%). Æðar: Algengar: *stöðubundinn lágþrýstingur (3,9% á móti 0,8%).* Meltingarfæri: Algengar: *kviðverkir (4,2% á móti 1,3%), hægðatregða (4,2% á móti 2,1%), ógleði og uppköst (8,4% á móti 6,2%),* munnþurrkur (3,4% á móti 1,8%). Húð og undirhúð: Algengar: útbrot (1,1% á móti 0,3%). Stoðkerfi og stoðvefur: Algengar: liðverkir (2,4% á móti 2,1%), verkir í hálsi (1,3% á móti 0,5%). Rannsóknaniðurstöður: Algengar: *þyngdartap (4,2% á móti 1,5%).* Áverkar og eitranir: Algengar: byltur (4,7% á móti 3,4%). Einkenni um ofskynjanir og ringlun tengjast Parkinsonssjúkdómi. Þessi einkenni hafa einnig sést eftir markaðssetningu hjá Parkinsonssjúklingum í rasagílinmeðferð. Þekktar eru alvarlegar aukaverkanir við samhliða notkun SSRI lyfja, SNRI lyfja, þríhringlaga geðdeyfðarlyfja, fjórhringlaga geðdeyfðarlyfja og MAO-hemla. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá tilvikum serótónín heilkennis með æsingi, ringlun, stífni, hita og vöðvakippum, hjá sjúklingum sem eru í meðhöndlun með þunglyndislyfjum/SNRI lyfjum samhliða rasagílíni. Ekki var heimiluð samhliða notkun flúoxetíns eða flúvoxamíns með rasagílíni í klínískum rannsóknum með rasagílíni, en eftirfarandi þunglyndislyf og skammtar voru heimiluð í rasagílín rannsóknunum: amitriptýlín ≤ 50 mg á dag, trazódón ≤ 100 mg á dag, cítalópram ≤ 20 mg á dag, sertralín ≤ 100 mg á dag og paroxetín ≤ 30 mg á dag. Engin tilvik serótónín heilkennis komu fram í klínísku rannsóknunum með rasagílíni, en þar fengu 115 sjúklingar samhliða rasagílín og þríhringlaga geðdeyfðarlyf og 141 sjúklingar fengu rasagílín og SSRI lyf/SNRI lyf. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá tilvikum af hækkuðum blóðþrýstingi, að meðtalinni einni tilkynningu um lífshættulega blóðþrýstingshækkun, í tengslum við neyslu óþekkts magns fæðu sem inniheldur mikið af týramíni, hjá sjúklingum sem eru í meðhöndlun með rasagílíni. Skýrt hefur verið frá milliverkunum við samhliða notkun MAO-hemla og adrenvirkra lyfja. Eftir markaðssetningu hefur sést eitt tilvik af hækkuðum blóðþrýstingi hjá sjúklingi sem notaði æðaþrengjandi augnlyfið tetrahýdrózólín hýdróklóríð meðan á rasgílínmeðferð stóð. **Pakkningar og verð (mar 2011):** 30 töflur: 26.373 kr. 100 töflur: 80.215 kr. Lyfið er lyfseðilskylt og greiðist skv. greiðslufyrirkomulagi E í lyfjaskrám. Útdráttur úr SPC. Hægt er að nálgast textann í fullri lengd á www.serlyfjaskra.is. **HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS:** Teva Pharma GmbH, Kandelstr 10, D-79199 Kirchzarten, Þýskalandi. Umboð á Íslandi: Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi, Ármúla 1, 108 Reykjavík s. 414 7070. Markaðsleyfi var veitt 21. febrúar 2005. Textinn var síðast samþykktur í nóvember 2009.

ZELDOX®
(ziprasidone HCl)

Zeldox N05AE04 (Stytt samantekt á eiginleikum lyfs)
Lyfjaform: Hvert hart hylki inniheldur zíprasídónhýdróklóríðeinhýdrat, sem jafnfgildir 20, 40, 60 eða 80 mg zíprasídon. **Ábendingar:** Zíprasídon er ætlað til meðferðar á geðklofa hjá fullorðnum. Zíprasídon er ætlað til meðferðar á geðhæðarlotu eða blandinni lotu í geðhvarfasjúkdómi þar sem einkenni eru meðalsvæsin hjá fullorðnum og börnum og unglingum á aldrinum 10-17 ára(fyrirbyggjandi verkun gegn lotum í geðhvarfasjúkdómi hefur ekki verið staðfest).**Skammtar og lyfjagjöf:** *Fullorðnir:*Ráðlagður skammtur við bráða meðferð geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi (bipolar mania) er 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring, tekið með mat. Skömmtum má síðan breyta, háð klínísku ástandi einstaklingsins, að hámarksskammti sem er 80 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ef þurfa þykir má auka skammta þannig að ráðlagður hámarksskammtur náist á þriðja degi meðferðar. Mikilvægt er að lyfið sé ekki gefið í stærri skömmtum en hámarksskammti þar sem öryggi lyfsins í hærri skömmtum en 160 mg á sólarhring hefur ekki verið staðfest og zíprasídon getur valdið skammtaháðri lengingu QT-bils. Sjúklingar í viðhaldsmeðferð eiga að fá minnsta virkan skammt af zíprasídóni; í mörgum tilvikum er nægjanlegt að gefa 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring. *Aldraðir:* Venjulega er ekki gert ráð fyrir lægri upphafsskömmtum, en hjá 65 ára og eldri þarf hugsanlega að minnka upphafsskammt en það er háð klínísku ástandi.*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*: Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:*Hugleiða þarf minni skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. *Börn og unglingar: Geðhæð í geðhvarfasjúkdómi (bipolar mania):*Ráðlagður skammtur við bráða meðferð geðhæðar í geðhvarfasjúkdómi hjá börnum og unglingum (á aldrinum 10-17 ára) er 20 mg á fyrsta sólarhring, tekið með mat. Í framhaldi skal gefa zíprasídón í tveimur skömmtum á sólarhring með mat, og skal auka skammtinn smám saman á 1-2 vikum í kjörskammt sem er 120-160 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem vega ≥ 45 kg eða 60-80 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem vega < 45 kg. Skammta skal síðan aðlaga eftir klínísku ástandi einstaklingsins, að skammtabilinu 80-160 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem vega ≥ 45 kg eða 40-80 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem vega <45 kg. Í klínísku rannsóknunni voru leyfðir misstórir skammtar, þ.e. morgunskammtur sem var 20-40 mg minna en kvöldskammturinn.Mikilvægt er að lyfið sé ekki gefið í stærri skömmtum en hámarksskammti miðað við þyngd (160 mg á sólarhring hjá börnum ≥ 45 kg og 80 mg hjá börnum < 45 kg) þar sem öryggi lyfsins í stærri skömmtun en hámarksskammti hefur ekki verið staðfest og zíprasídón getur valdið skammtaháðri lengingu QT-bils. *Geðklofi:*Öryggi og verkun zíprasídóns hjá börnum og unglingum með geðklofa hefur ekki verið staðfest.**Frábendingar:** Þekkt ofnæmi fyrir zíprasídoni eða einhverju hjálparefnanna. Þekkt lenging á QT-bili. Meðfætt langt QT-heilkenni. Nýafstaðin bráð kransæðastífla. Ómeðhöndluð hjartabilun. Hjartsláttartruflanir sem eru meðhöndlaðar með lyfjum úr flokki IA og III við hjartsláttartruflunum.Samtímis meðferð með lyfjum sem lengja QT-bil, svo sem: lyf við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, arseniktríoxíð, halófantrín, levómetadýl acetat, mesóridasín, tíóridasín, pímósíð, sparfloxasín, gatifloxasín, moxifloxasín, dólasetrón mesýlat, meflókín, sertindól eða cisapríð. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Svo hægt sé að finna út hvenær zíprasídón meðferð er ekki ráðlögð þarf lækniskoðun, mat á heilsufarssögu sjúklings og fjölskyldu hans. *QT-bil:*Zíprasídon veldur lítilli eða í meðallagi mikilli skammtaháðri lengingu á QT-bili. Zíprasídon á því ekki að gefa samtímis öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil. Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum með verulega hægan hjartslátt. *Börn og unglingar:*Öryggi og verkun zíprasídons í meðferð við geðklofa hjá börnum og unglingum hefur ekki verið staðfest. *Illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome):* Greint hefur verið frá tilvikum af illkynja sefunarheilkenni, sem er sjaldgæft en hugsanlega banvænt, í tengslum við töku geðrofslyfja, þar á meðal zíprasídons. Meðferð við illkynja sefunarheilkenni ætti m.a. að felast í því að hætta tafarlaust töku allra geðrofslyfja. *Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)*Við langtímanotkun er hugsanlegt að zíprasídon valdi síðkominni hreyfitruflun (tardive dyskinesia), sem og öðrum hægfara utanstrýtueinkennum. Ef vísbendinga eða einkenna um síðkomna hreyfitruflun verður vart, þarf að íhuga að minnka skammta eða hætta töku zíprasídons. *Krampar:* Mælt er með því að gæta varúðar þegar sjúklingar með sögu um krampa eru meðhöndlaðir. *Skert lifrarstarfsemi:*Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og á því að nota zíprasídon með varúð hjá þeim sjúklingahópi. *Lyf sem innihalda laktósa (mjólkursykur:)*Hylkin innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. *Aukin hætta á heilablóðfalli hjá sjúklingum með elliglöp*. Í klínískri slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu kom fram þreföld aukning á tíðni heilablóðfalls hjá sjúklingum með elliglöp og sem notuðu óhefðbundin geðlyf.Verkunarmáti er ekki þekktur. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu hjá öðrum sjúklingahópum eða eftir töku annarra geðlyfja.Zíprasídón á að nota með varúð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá heilablóðfall. *Aukin dánartíðni aldraðra með elliglöp:*Zeldox er ekki ætlað til meðferðar á hegðunarröskunum tengdum elliglöpum. *Segarek í blóðæðum :*Greint hefur verið frá segareki í blóðæðum í tengslum við geðrofslyf. Þar sem sjúklingar sem fá meðferð með geðrofslyfjum eru oft með undirliggjandi áhættuþætti fyrir segareki í blóðæðum áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með zíprasídoni stendur og gera skal fyrirbyggjandi ráðstafanir. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Rannsóknir á lyfjahvörfum og lyfhrifum milli zíprasídons og annarra lyfja, sem lengja QT-bil, hafa ekki verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka að zíprasídon hafi viðbótaráhrif og því ætti ekki að gefa zíprasídon samtímis lyfjum, sem lengja QT-bil, svo sem lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki IA og III, arseniktríoxíði, halófantríni, levómetadýl-acetati, mesóridasíni, tíóridasíni, pímósíði, sparfloxasíni, gatifloxasíni, moxifloxasíni, dólasetrón-mesýlati, meflókíni, sertindóli eða cisapríði. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum zíprasídóns við önnur lyf hjá börnum. *Lyf sem verka á miðtaugakerfið/áfengi:*Þar sem zíprasídon hefur fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfið þarf að gæta varúðar við gjöf þess samtímis öðrum lyfjum með miðlæga verkun og notkun áfengis. *Áhrif zíprasídons á önnur lyf:* Rannsókn með dextrómetorfani *in vivo* sýndi enga marktæka hindrun á CYP2D6 við plasmaþéttni sem er 50% lægri en næst eftir gjöf zíprasídon 40 mg tvisvar á sólarhring. Niðurstöður *in vitro* rannsókna benda til þess að zíprasídon geti hamlað CYP2D6 og CYP3A4 vægt *in vitro*. Ólíklegt er samt sem áður að zíprasídon hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli þessara cýtokróm-P450 ísóensíma.*Getnaðarvarnalyf til inntöku*: Gjöf zíprasídons olli engum marktækum breytingum á lyfjahvörfum östrógens- (etínýl östradíól, CYP3A4-hvarfefni) eða prógesterón-samsetninga.*Litíum*: Samtímis gjöf zíprasídons hafði engin áhrif á lyfjahvörf litíums.Þar sem zíprasídon og litíum tengjast breytingum í rafleiðni hjartans, getur samtímis gjöf þessara lyfja aukið áhættu á milliverkunum sem geta leitt til hjartsláttartruflana. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um samtímis gjöf lyfja sem hafa áhrif á skaphöfn karbamasepíns og valpórats.*Áhrif annarra lyfja á zíprasídon*: CYP3A4-hemillinn ketókónazól (400 mg/sólarhring) jók þéttni zíprasídons í sermi um <40%. Þéttni S-metýl-dihýdrózíprasídóns og zíprasídonsúlfoxíðs í sermi við Tmax, sem búist er við fyrir zíprasídon, jókst um 55% og 8% talið í sömu röð. Engin viðbótarlenging á QTc-bili átti sér stað. Ólíklegt er að breytingar á lyfjahvörfum vegna samtímis gjafar kröftugra CYP3A4 hemla skipti klínísku máli, skammtabreytinga er því ekki þörf. Meðferð með karbamazepíni, 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 21 sólarhring, leiddi til um það bil 35% minnkunar á útsetningu fyrir zíprasídoni. Engar upplýsingar liggja fyrir um samtímis gjöf valpórats. *Sýrubindandi lyf*: Samtímis notkun endurtekinna skammta sýrubindandi lyfja, sem innihalda ál- og magnesíumsambönd eða címetidín, hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf zíprasídon, þegar það er tekið með mat. *Serótónvirk lyf:* Greint hefur verið frá einstaka tilvikum serótóníheilkenna sem komið hafa fram tímabundið þegar zíprasídon er notað með öðrum serótónvirkum lyfjum svo sem SSRI lyfjum. Einkenni serótóníheilkennis geta verið rugl, æsingur, hiti, aukin svitamyndun, ósamhæfing vöðvahreyfinga, ofviðbrögð, vöðvarykkjakrampi og niðurgangur. *Próteinbinding:* Zíprasídon er með mikla próteinbindingu í plasma. Warfarín eða própranolól, lyf sem bæði eru með mikla próteinbindingu, breyttu ekki próteinbindingu zíprasídons í plasma *in vitro* og zíprasídon breytti ekki heldur próteinbindingu þessara lyfja í plasma hjá mönnum. Því er hugsanleg lyfjamilliverkun við zíprasídon vegna tilfærslu ólíkleg. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa leitt í ljós aukaverkanir á æxlun í skömmtum sem valda eiturverkunum og/eða slævandi verkun á móðurina. Engin merki sáust um vansköpun. Meðganga: Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum. Ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með zíprasídoni stendur. Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá mönnum og því á aðeins að nota zíprasídon á meðgöngu að vandlega athuguðu máli og einungis þegar væntanlegur ávinningur móður er talinn vega þyngra en hugsanleg hætta fyrir fóstrið.*Brjóstagjöf*: Ekki er vitað hvort zíprasídon skilst út í brjóstamjólk. Sjúklingar eiga því ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með zíprasídoni stendur. Ef meðferð er nauðsynleg á að hætta brjóstagjöf. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Zíprasídon getur valdið svefnhöfga og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. A**ukaverkanir:** Zíprasídon hefur verið gefið um það bil 6.500 fullorðnum einstaklingum til inntöku í klínískum rannsóknum. Algengasta aukaverkunin, sem kom fram í klínískum rannsóknum á geðklofa, var slævandi verkun og hvíldaróþol. Í klínískum rannsóknum á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi, voru algengustu aukaverkanirnar: slævandi verkun, hvíldaróþol, utanstrýtueinkenni og sundl. Hér á eftir eru taldar upp aukaverkanir sem komu í ljós í samsettriskammtímarannsókn (4-6 vikur) á geðklofa við ákveðna skammta og skammtímarannsókn (3 vikur) á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi við breytilegaskammta, með hugsanleg og líkleg tengsl við zíprasídonmeðferð og komu fram oftar en eftir lyfleysu. Frekari aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru skáletraðar sem „Tíðni ekki þekkt" . Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100, <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 <1/100), mjög sjaldgæfar (<1/1.000) og tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp hér á eftir, geta líka tengst undirliggjandi sjúkdómi og/eða samhliða lyfjagjöf. **Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:**Mjög sjaldgæfar: Nefslímubólga..**Efnaskipti og næring:** Sjaldgæfar: Aukin matarlyst. Mjög sjaldgæfar: Blóðkalsíumlækkun. **Geðræn vandamál:** Algengar:Eirðarleysi.Sjaldgæfar: Geðæsing, kvíði, þrenging í hálsi, martraðir. Mjög sjaldgæfar: Kvíðaköst, þunglyndiseinkenni, hæg hugsun (bradyphrenia), dauf geðhrif, fullnæging næst ekki við samfarir.Tíðni ekki þekkt: Svefnleysi,oflæti/ólmhugur. **Taugakerfi** Algengar: Truflun á vöðvaspennu (dystonia), hvíldaróþol (akathisia), utanstrýtueinkenni, parkinsonsjúkdómur (með vélrænum stirðleika í hreyfingum (cogwheel rigidity) seinhreyfingum, vanhreyfingum), skjálfti, sundl, slævandi verkun, svefndrungi, höfuðverkur. Sjaldgæfar: Almennir þankippukrampar (tonic clonic seizures), síðkomin hreyfitruflun, hreyfitruflun, slef, ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), tormæli, augnvöðvakreppa (oculogyric crisis), truflun á athygli, svefnsækni, snertiskynsminnkun (hypoaesthesia), breytt húðskyn, svefnhöfgi.Mjög sjaldgæfar: Hálssveigur (torticollis), lömunarsnertur (paresis), hreyfitregða, ofstæling, eirðarleysi í fótum.Tíðni ekki þekkt: Illkynja sefunarheilkenni, serótónín heilkenni, lafandi andlit (facial droop). **Blóð og eitlar:** Mjög sjaldgæfar: Eitilfrumnafæð, fjölgun eósínfíkla. **Hjarta:**Sjaldgæfar : Hjartsláttarónot, hraðsláttur. Mjög sjaldgæfar: Lenging á QT-bil á hjartalínuriti. Tíðni ekki þekkt:„Torsade de pointes" .**Augu:** Algengar: Þokusýn.Sjaldgæfar: Ljósfælni. Mjög sjaldgæfar Sjóndepra, sjóntruflanir, augnkláði, augnþurrkur .**Eyru og völundarhús:** Sjaldgæfar Svimi, eyrnasuð .Mjög sjaldgæfar Eyrnaverkur. **Æðar:** Sjaldgæfar Alvarlegur háþrýstingur (hypertensive crisis), háþrýstingur, réttstöðuþrýstingsfall, lágþrýstingur.Mjög sjaldgæfar. Slagbilsháþrýstingur, þanbilsþrýstingur, óstöðugur blóðþrýstingur. Tíðni ekki þekkt: Yfirlið, segarek í blóðæðum. **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:**Sjaldgæfar: Andnauð, særindi í hálsi.Mjög sjaldgæfar: Hiksti. **Meltingarfæri:** Algengar: Ógleði, uppköst, hægðatregða, meltingartruflun, munnþurrkur, of mikil munnvatnsframleiðsla Sjaldgæfar: Niðurgangur, kyngingartregða, magabólga, óþægindi í meltingarvegi, bólgin tunga, þykknun tungu, vindgangur. Mjög sjaldgæfar: Bakflæði í vélinda eða maga, linar hægðir. **Húð og undirhúð:** Sjaldgæfar: Ofsakláði,útbrot,dröfnuöðuútbrot (rash maculo-papular), gelgjubrymlar.Mjög sjaldgæfar: Sóri, ofnæmishúðbólga, hárlos, bólgið andlit, hörundsroði, örðuútbrot (rash papular), húðerting. Tíðni ekki þekkt: Ofurnæmi, ofsabjúgur. **Stoðkerfi og stoðvefur:**Algengar: Stirðleiki í stoðkerfi. Sjaldgæfar: Óþægindi í stoðkerfi, vöðvakrampar, verkir í útlimum, stífleiki í liðamótum. Mjög sjaldgæfar: Kjálkastjarfi (trismus) .**Nýru og þvagfæri:** Mjög sjaldgæfar. Þvagleki, þvaglátstregða. Tíðni ekki þekkt: Ósjálfráð þvaglát. **Æxlunarfæri og brjóst:** Mjög sjaldgæfar. Getuleysi, aukin stinning, mjólkurflæði úr brjóstum, brjóstastækkun hjá karlmönnum Tíðni ekki þekkt: Standpína **Önæmiskerfi:**Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmisviðbragð **Lifur og gall**.Sjaldgæfar Aukning lifrarensíma Mjög sjaldgæfar.Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa.**Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** Algengar Þróttleysi,þreyta.Sjaldgæfar: Óþægindi fyrir brjósti, óeðlilegt göngulag, verkur, þorsti.Mjög sjaldgæfar: Hiti, hitatilfinning. **Rannsóknaniðurstöður:** Mjög sjaldgæfar: Aukning mjólkursýruhýdrógenasa í blóði. Bæði skammtíma og langtíma klínískar rannsóknir á geðklofa og geðhæð í geðhvarfasjúkdómi sýna að þankippukrampar og lágþrýstingur voru sjaldgæfar aukaverkanir sem komu fram hjá minna en 1% þeirra sjúklinga sem fékk zíprasídon. Zíprasídon olli lítilli til miðlungs skammtaháðri lengingu á QT-bili. Í klínískum rannsóknum á geðklofa varð 30-60 msek. lenging á hjartalínuritum hjá 12,3% (976/7.941) þeirra sem fengu zíprasídon og 7,5% (73/975) þeirra sem fengu lyfleysu. Lenging um meira en 60 msek. sást á rafritum 1,6% (128/7.941) þeirra sem fengu zíprasídon og 1,2% (12/975) þeirra sem fengu lyfleysu. Lenging á QTc-bili um meira en 500 msek. kom fram hjá 3 af 3.266 (0,1%) sjúklingum sem fengu zíprasídon og hjá 1 af 538 (0,2%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sambærilegar niðurstöður fengust úr klínískum rannsóknum á geðhæð í geðhvarfasjúkdómi. Klínískar rannsóknir á geðklofa hafa sýnt að við langtímaviðhaldsmeðferð með zíprasídoni hækkaði prólaktíngildi sjúklinga stundum en í flestum tilvikum varð það aftur eðlilegt án þess að hætta þyrfti meðferð. Þar að auki komu sjaldan fram greinileg klínísk einkenni (t.d konubrjóst á karlmanni og brjóstastækkun). *Börn og unglingar með geðhæð í geðhvarfasjúkdómi (bipolar mania):* Í klínískum rannsóknum hefur zíprasídon til inntöku verið gefið 267 börnum og unglingum með geðhvörf. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu voru algengustu aukaverkanirnar (með tíðni >10%) slævandi verkun, svefndrungi, höfuðverkur, þreyta og ógleði. Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá þessum sjúklingum var almennt sambærilegur þeim sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum með geðhvörf sem meðhöndlaðir voru með zíprasídóni. Í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum olli zíprasídón lítilli til miðlungs skammtaháðri lengingu á QT-bili sem er sambærilegt því sem komið hefur fram hjá fullorðnum. Ekki var greint frá þankippukrömpum og lágþrýstingi í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum. **Ofskömmtun:** Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun zíprasídons. Stærsti staðfesti skammtur til inntöku í einu lagi er 12.800 mg. Einkenni sem greint var frá í því tilviki voru utanstrýtueinkenni og lenging á QTc-bili (án áhrifa á hjarta) um 446 msek. Algengustu einkennin sem greint hefur verið frá eftir töku of stórra skammta eru utanstrýtueinkenni, svefnhöfgi, skjálfti og kvíði. Hugsanlegt meðvitundarleysi, krampar eða truflun á vöðvaspennu höfuðs og háls í kjölfar ofskömmtunar getur valdið hættu á ásvelgingu við framköllуð uppköst. Með tilliti til hugsanlegra hjartsláttartruflana á að fylgjast vel með starfsemi hjarta- og æðakerfis m.a. með hjartalínuriti. Ekkert sértækt mótefni er til gegn zíprasídoni. **Afgreiðslutilhögun, greiðsluþáttaka, pakkningar og hámarkssöluverð (1.janúar 2011)**: Hylki, hart/20 mg, 56 stk R.*: 25.667 kr., Hylki, hart/40 mg, 14 stk R.0: 10.101 kr., Hylki, hart/40 mg, 56 stk R.*: 27.228 kr., Hylki, hart/60 mg, 56 stk R.*: 39.127 kr., Hylki, hart/80 mg, 56 stk R.*: 39.825 kr. **Markaðsleyfishafi:** Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Danmörk. Heimildir: Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) janúar 2011. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast hjá umboðsaðila Pfizer á Íslandi, Icepharma hf. og á heimasíðu Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.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:* Klínískar 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 ærlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á frjósemi. *Meðganga:* Rannsóknir á ærlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á fósturþroska eða þroska um og eftir fæðingu Ekki liggja fyrir neinar klínískar 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 meðferðar. 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 ikomustað:*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.**Ofskömmtun:** 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 febrúar 2011 er: 25mg x 28stk kr. 10.598; 25mg x 84stk kr. 29.032. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka**: R,0. Nánari upplýsingar eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Galvus 50 mg töflur. Novartis. A 10 B H 02. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

Innihaldslýsing: Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin. Ábendingar: Vildagliptin er ætlað til meðferðar á sykursýki af tegund 2. Sem tveggja lyfja meðferð ásamt: • metformini hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun þrátt fyrir meðferð með metformini einu sér í stærstu þolanlegu skömmtum. • sulfonylurealyfi, hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun þrátt fyrir meðferð með sulfonylurealyfi í stærstu þolanlegu skömmtum og metformin á ekki við vegna frábendinga eða óþols. • thiazolidindioni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun þar sem notkun thiazolidindions á við. Skammtar og lyfjagjöf: Fullorðnir: Þegar Galvus er notað í tveggja lyfja meðferð með metformini eða thiazolidindioni, er ráðlagður skammtur af vildagliptini 100 mg, gefið sem einn 50 mg skammtur að morgni og einn 50 mg skammtur að kvöldi. Við notkun í tveggja lyfja meðferð með sulfonylurealyfi er ráðlagður skammtur af vildagliptini 50 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Hjá þessum sjúklingahópi hafði vildagliptin, 100 mg á sólarhring, ekki meiri verkun en 50 mg af vildagliptini einu sinni á sólarhring. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 100 mg. Öryggi og verkun vildagliptins í þriggja lyfja meðferð til inntöku, með metformini og thiazolidindioni eða með metformini og sulfonylurealyfi hefur ekki verið staðfest. Galvus má taka með eða án máltíðar. Aðrar upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa: Skert nýrnastarfsemi: Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatinin úthreinsun ≥ 50 ml/mín.). Ekki er mælt með notkun Galvus hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum á blóðskilun með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Skert lifrarstarfsemi: Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni alanin aminotransferasa (ALT) eða aspartat aminotransferasa (AST) > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. Aldraðir (³ 65 ára): Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum. Reynsla hjá sjúklingum 75 ára og eldri er takmörkuð og gæta skal varúðar við meðferð hjá þessum hópi. Börn (< 18 ára): Ekki er mælt með notkun Galvus fyrir börn og unglinga þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Frábendingar: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun: Almennt: Galvus kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín. Galvus á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1, eða til meðferðar á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Skert nýrnastarfsemi: Takmörkuð reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með í meðallagi skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Notkun Galvus er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. Skert lifrarstarfsemi: Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni ALT eða AST > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. Eftirlit með lifrarensímum: Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrarbólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Galvus er hafin til þess að finna grunngildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Galvus stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkuð transaminasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á AST eða ALT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Galvus. Hjá sjúklingum sem fá gulu eða önnur einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með Galvus. Eftir að meðferð með Galvus hefur verið hætt og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi eru orðnar eðlilegar, skal ekki hefja aftur meðferð með Galvus. Hjartabilun: Reynsla af vildagliptin meðferð hjá sjúklingum með hjartabilun í New York Heart Association (NYHA) flokki I-II er takmörkuð og því ætti að nota vildagliptin með varúð hjá þessum sjúklingum. Engin reynsla er af notkun vildagliptins í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í NYHA flokki III-IV og því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim sjúklingum. Húðkvillar: Greint hefur verið frá húðvandamálum, m.a. blöðrum og sáramyndunum á útlimum apa í forklínískum eiturefnafræðilegum rannsóknum. Þó að tíðni húðvandamála hafi ekki verið aukin í klínískum rannsóknum var takmörkuð reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með fylgikvilla í húð vegna sykursýki. Því er mælt með því að fylgst sé með húðvandamálum s.s. blöðrumyndun og sáramyndun í hefðbundnu eftirliti með sykursýkisjúklingum. Hjálparefni: Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar sem hafa sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, Lapp laktasa skort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog ættu ekki að taka þetta lyf. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir: Vildagliptin hefur litla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptin er ekki hvarfefni fyrir cýtókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvatar þessara ensíma. Samhliða meðferð með pioglitazoni, metformini og glyburidi: Niðurstöður rannsókna sem gerðar voru á þessum sykursýkilyfjum til inntöku hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa. Digoxin (Pgp hvarfefni), warfarin (CYP2C9 hvarfefni): Klínískar rannsóknir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa. Hins vegar hefur þetta ekki verið staðfest hjá markhópnum. Samhliða meðferð með amlodipini, ramipríli, valsartani eða simvastatíni: Rannsóknir á milliverkunum við amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin voru gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í þessum rannsóknum komu ekki fram neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir gjöf samtímis vildagliptini. Eins og á við um önnur sykursýkilyf til inntöku geta tiltekin virk efni dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum vildagliptins, s.s. tíazíð, barksterar, skjaldkirtilslyf og adrenvirk lyf. Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf: Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun vildagliptins á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif stórra skammta á frjósemi. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þar sem engar rannsóknaniðurstöður um menn eru fyrirliggjandi, er meðganga frábending við notkun Galvus. Ekki er þekkt hvort vildagliptin skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað vildagliptins í mjólk. Galvus ætti ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla: Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir óæskilegum áhrifum eins og sundli ættu að forðast að aka farartækjum eða nota vélar. Aukaverkanir: Flestar aukaverkanirnar í rannsóknum voru vægar og tímabundnar þannig að ekki var þörf á að hætta meðferð. Engin tengsl komu fram milli aukaverkana og aldurs, kynþáttar, tímalengdar meðferðar eða daglegrar skammtastærðar. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrarbólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð, sem stóðu í allt að 24 vikur, var tíðni hækkunar á ALT eða AST ≥ 3x eðlileg efri mörk (skilgreind sem til staðar við a.m.k. tvær mælingar samfleytt eða í síðustu læknisheimsókn meðan á meðferð stóð) 0,2% fyrir vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring, 0,3% fyrir vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 0,2% fyrir öll samanburðarlyfin. Þessar hækkanir á transamínösum voru almennt án einkenna, voru ekki stigvaxandi í eðli sínu og tengdust hvorki gallrennslishindrun né gulu. Mjög sjaldgæf tilfelli ofsabjúgs af vildagliptini hafa verið skráð af svipaðri tíðni og hjá samanburðarhópi. Fleiri tilfelli voru skráð þegar vildagliptin var gefið samhliða ACE-hemli. Í flestum tilfellum voru einkennin væg og gengu til baka þegar meðferð með vildagliptini var haldið áfram. Samsett meðferð með metformini: Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring + metformin var ekkert brottfall vegna aukaverkana skráð, hvorki hjá þeim sem fengu meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring + metformin né þeim sem fengu lyfleysu + metformin. Í klínískum rannsóknum var of lágur blóðsykur algengur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring ásamt metformini (1%) en sjaldgæfur hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + metformin (0,4%). Engin alvarleg tilvik of lágs blóðsykurs voru skráð í vildagliptinhópunum. Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring,var bætt við metformin (+0,2 kg fyrir vildagliptin og -1,0 kg fyrir lyfleysu). Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus 100 mg á sólarhring í samsettri meðferð með metformini í tvíblindum rannsóknum (N=208): Taugakerfi: Algengar: Skjálfti, höfuðverkur, sundl. Sjaldgæfar: Þreyta. Meltingarfæri: Algengar: Ógleði. Efnaskipti og næring: Algengar: Of lágur blóðsykur. Í klínískum rannsóknum, sem stóðu yfir í allt að 2 ár eða lengur, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu þegar vildagliptini var bætt við metformin. Samsetning með sulfonylurea: Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 50 mg + sulfonylurealyfs, var heildartíðni brottfalls vegna aukaverkana 0,6% í hópnum sem fékk vildagliptin 50 mg + sulfonylurea en 0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + sulfonylurea. Í klínískum rannsóknum var tíðni of lágs blóðsykurs, þegar vildagliptini 50 mg einu sinni á sólarhring var bætt við glimepíríð 1,2% samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu + glimepíríð. Engin tilvik verulegs blóðsykurfalls voru skráð í vildagliptinþáttum rannsóknarinnar. Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptini, 50 mg á sólarhring, var bætt við glimepíríð (-0,1 kg fyrir vildagliptin og -0,4 kg fyrir lyfleysu). Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus 50 mg í samsettri meðferð með sulfonylurealyfi í tvíblindum rannsóknum (N=170): Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Koma örsjaldan fyrir: Nefkoksbólga. Taugakerfi: Algengar: Skjálfti, höfuðverkur, sundl, þróttleysi. Meltingarfæri: Sjaldgæfar: Hægðatregða. Efnaskipti og næring: Algengar: Of lágur blóðsykur. Samsetning með thiazolidindioni: Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring + thiazolidindion var ekkert brottfall vegna aukaverkana skráð, hvorki hjá hópnum sem fékk meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring + thiazolidindion né þeim sem fékk lyfleysu + thiazolidindion. Í klínískum rannsóknum var of lágur blóðsykur sjaldgæfur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin + pioglitazon (0,6%) en algengur hjá sjuklingum sem fengu lyfleysu + pioglitazon (1,9%). Engin tilfelli verulegs blóðsykursfalls voru skráð í vildagliptinþáttum rannsóknarinnar. Í rannsóknunni á viðbótarmeðferð við pioglitazon, var aukning raunþyngdar með lyfleysu 1,4 kg og 2,7 kg með Galvus 100 mg á sólarhring. Tíðni bjúgs á útlimum þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring, var bætt við hámarksskammt af pioglitazoni sem fyrir var (45 mg einu sinni á sólarhring) var 7,0% samanborið við 2,5% fyrir pioglitazon eitt sér. Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus, 100 mg á sólarhring, í samsettri meðferð með thiazolidindioni í tvíblindum rannsóknum (N=158): Taugakerfi: Sjaldgæfar: Höfuðverkur, þróttleysi. Efnaskipti og næring: Algengar: Þyngdaraukning. Sjaldgæfar: Of lágur blóðsykur. Æðar: Algengar: Bjúgur á útlimum. Í samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð með vildagliptini var heildartíðni brottfalls úr meðferð vegna aukaverkana ekki meiri hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin, 100 mg skammt á sólarhring (0,3%), en hjá þeim sem fengu lyfleysu (0,6%) eða samanburðarlyf (0,5%). Í samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð, þar sem borin voru saman virk lyf, var of lágur blóðsykur sjaldgæfur, skráður hjá 0,4% (7 af 1.855) sjúklinga sem fengu meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring samanborið við 0,2% (2 af 1.082) sjúklinga í hópunum sem fengu virkt samanburðarlyf eða lyfleysu og voru engar alvarlegar eða verulega miklar aukaverkanir skráðar. Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptin 100 mg á sólarhring var gefið sem einlyfjameðferð (-0,3 kg fyrir vildagliptin og -1,3 kg fyrir lyfleysu). Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus, 100 mg á sólarhring, eitt sér í tvíblindum rannsóknum (N=1.855): Taugakerfi: Algengar: Sundl. Sjaldgæfar: Höfuðverkur. Meltingarfæri: Sjaldgæfar: Hægðatregða. Stoðkerfi og stoðvefur: Sjaldgæfar: Liðverkir. Efnaskipti og næring: Sjaldgæfar: Of lágur blóðsykur. Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Koma örsjaldan fyrir: Sýking í efri öndunarvegum, nefkoksbólga. Æðar: Sjaldgæfar: Bjúgur á útlimum. Í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 2 ár, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu af meðferð með vildagliptini einu sér. Reynsla eftir markaðssetningu: Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins (tíðni ekki þekkt): Ofsakláði, brisbólga. Ofskömmtun: Upplýsingar varðandi ofskömmtun vildagliptins eru takmarkaðar. Upplýsingar um líkleg einkenni ofskömmtunar eru fengnar úr rannsókn á þoli við aukna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu Galvus í 10 daga. Við 400 mg komu fram þrjú tilvik vöðvaverkja og einstök tilvik vægra, tímabundinna húðskyntruflana, hita, bjúgs og tímabundinnar hækkunar á lípasa gildum. Við 600 mg fékk einn einstaklingur bjúg á fætur og hendur og hækkun á kreatinfosfókínasa (CPK), aspartat aminotransferasa (AST), CRP (C-reactive protein) og mýóglóbíngildum. Þrír aðrir einstaklingar fengu bjúg á fætur með húðskyntruflunum í tveimur tilvikum. Öll einkenni og óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna gengu til baka án meðferðar eftir að að inntöku rannsóknarlyfsins var hætt. Meðhöndlun: Ef ofskömmtun á sér stað er stuðningsmeðferð ráðlögð. Vildagliptin er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun. Hins vegar er hægt að fjarlægja helsta umbrotsefni þess (LAY 151), sem myndast við vatnsrof, með blóðskilun. Markaðsleyfishafi: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5 AB, Bretland. Umboðsaðili á Íslandi: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær. Sími: 535-7000. Textinn var síðast samþykktur 2. júlí 2010. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is. Pakkningastærð(ir): 50 mg. Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun): R. Verð (samþykkt hámarksverð í febrúar 2011): 30 stk. kr. 5267, 90 stk. kr. 13.907. Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: Sjúkratryggingar Íslands greiða lyfið að fullu

Eucreas 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur. Novartis. A 10 B D 08.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

Innihaldslýsing: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 660 mg af metformini) eða 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin hýdróklóríð (samsvarar 780 mg af metformini). Ábendingar: Eucreas er ætlað til meðferðar á sykursýki af tegund 2 hjá sjúklingum sem ekki ná fullnægjandi blóðsykurstjórnun með stærstu þolanlegu skömmtum af metformini til inntöku, einu sér eða sem eru í samhliða meðferð með vildagliptini og metformini í sitt hvorri töflunni. Skammtar og lyfjagjöf: Fullorðnir: Á grundvelli þess skammts af metformini sem sjúklingurinn notar, má hefja meðferð með Eucreas töflum annaðhvort af styrkleikanum 50 mg/850 mg eða 50 mg/1000 mg, tvisvar sinnum á sólarhring, ein tafla að morgni og önnur að kvöldi. Ráðlagður dagsskammtur er vildagliptin 100 mg ásamt metformin hýdróklóríði 2000 mg. Sjúklinga sem nota vildagliptin og metformin sitt í hvoru lagi má færa yfir á Eucreas sem inniheldur sama skammt af hvoru efni fyrir sig. Ekki er ráðlagt að nota stærri skammta en 100 mg af vildagliptini. Engin klínísk reynsla er af notkun vildagliptins og metformins í þriggja lyfja meðferð með öðrum sykursýkilyfjum. Með því að taka Eucreas með mat eða rétt eftir mat má draga úr einkennum frá meltingarvegi af völdum metformins. Aðrar upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa: Skert nýrnastarfsemi: Eucreas á ekki að nota hjá sjúklingum með kreatinin úthreinsun < 60 ml/mín. Skert lifrarstarfsemi: Ekki má nota Eucreas hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni alanin aminotransferasa (ALT) eða aspartat aminotransferasa (AST) > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. Aldraðir (³ 65 ára): Metformin skilst út um nýrun og öldruðum sjúklingum hættir til að vera með skerta nýrnastarfsemi. Því skal hafa reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum í meðferð með Eucreas. Eucreas hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Því er ekki mælt með notkun Eucreas hjá þessum sjúklingahópi. Börn (< 18 ára): Ekki er mælt með notkun Eucreas fyrir börn og unglinga þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. Frábendingar: • Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna. • Ketónblóðsýring eða forstigseinkenni meðvitundarleysis af völdum sykursýki. • Nýrnabilun eða skert nýrnastarfsemi skilgreint sem kreatinin úthreinsun < 60 ml/mín. • Bráðaástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, t.d.: vökvaskortur, alvarleg sýking, lost, notkun skuggaefnis sem inniheldur joð, í blæð.• Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskorti í vefjum, t.d.: hjarta- eða öndunarbilun, nýlegt hjartadrep, lost. • Skert lifrarstarfsemi. • Bráð áfengiseitrun, áfengissýki. • Brjóstagjöf. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun: Almennt: Eucreas kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín og á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Mjólkursýrublóðsýring: Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæf en alvarleg efnaskiptatruflun sem getur komið fram vegna uppsöfnunar metformins. Þau tilvik mjólkursýrublóðsýringar sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum í meðferð með metformini hafa einkum komið fram hjá sjúklingum með sykursýki ásamt verulegri nýrnabilun. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi má vera að úthreinsun laktats sé takmörkuð. Hægt er að draga úr tíðni mjólkursýrublóðsýringar og það á að gera, með því að leggja einnig mat á aðra tengda áhættuþætti, eins og illa meðhöndlaða sykursýki, ketósu, langvarandi föstu, óhóflega áfengisneyslu, skerta lifrarstarfsemi og aðra sjúkdóma sem hafa í för með sér súrefnisskort í vefjum. Greining mjólkursýrublóðsýringar: Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum og lágum líkamshita, sem leiðir til meðvitundarleysis. Niðurstöður rannsókna sem greina ástandið eru lækkað sýrustig blóðs, þéttni laktats í plasma hærri en 5 mmól/l, aukið anjónabil og hækkað laktat/pyruvat hlutfall. Ef grunur er um efnaskiptablóðsýringu skal hætta meðferð með lyfinu og leggja sjúklinginn tafarlaust inn á sjúkrahús. Skert nýrnastarfsemi: Þar sem metformin skilst út um nýru, skal mæla þéttni kreatinins í sermi með reglulegu millibili: - að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. - að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með þéttni kreatinins í sermi við eðlileg efri mörk og hjá öldruðum sjúklingum. Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og einkennalaus. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem nýrnastarfsemi getur minnkað, t.d. þegar hafin er meðferð við háum blóðþrýstingi eða þvagræsandi meðferð eða þegar meðferð er hafin með bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID). Skert lifrarstarfsemi: Ekki má nota Eucreas hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni ALT eða AST > 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. Eftirlit með lifrarensímum: Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrarbólgu) í tengslum við notkun vildagliptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Eucreas er hafin til þess að finna grunngildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Eucreas stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkuð transaminasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á AST eða ALT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Eucreas. Hjá sjúklingum sem fá gulu eða önnur einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með Eucreas. Eftir að meðferð með Eucreas hefur verið hætt og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi eru orðnar eðlilegar, skal ekki hefja aftur meðferð með Eucreas. Hjartabilun: Reynsla af vildagliptin meðferð hjá sjúklingum með hjartabilun í New York Heart Association (NYHA) flokki I-II er takmörkuð og því ætti að nota vildagliptin með varúð hjá þessum sjúklingum. Engin reynsla er af notkun vildagliptins í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í NYHA flokki III-IV og því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim sjúklingum. Ekki má gefa sjúklingum með hjartabilun metformin, því má ekki nota Eucreas handa þessum sjúklingahópi. Húðkvillar: Greint hefur verið frá húðvandamálum í tengslum við notkun vildagliptins, m.a. blöðrum og sáramyndunum á útlimum apa í forklínískum eiturefnafræðilegum rannsóknum. Þó að tíðni húðvandamála hafi ekki verið aukin í klínískum rannsóknum var takmörkuð reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með fylgikvilla í húð vegna sykursýki. Því er mælt með því að fylgst sé með húðvandamálum s.s. blöðrumyndun og sáramyndun í hefðbundnu eftirliti með sykursýkisjúklingum. Skurðaðgerðir: Þar sem Eucreas inniheldur metformin, skal gera hlé á meðferðinni 48 klukkustundum fyrir áætlaða skurðaðgerð ásamt svæfingu og skal yfirleitt ekki hefja meðferðina aftur fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð. Gjöf skuggaefnis sem inniheldur joð: Gjöf skuggaefnis, sem inniheldur joð, í blæð í myndgreiningarrannsóknum getur leitt til nýrnabilunar. Því skal, vegna virka efnisins metformins, gera hlé á meðferð með Eucreas fyrir eða á meðan rannsókn stendur og ekki skal hefja meðferðina aftur fyrr en 48 klukkustundum eftir að rannsóknin lýkur, og einungis eftir að nýrnastarfsemi hefur verið endurmetin og ljóst er að hún er eðlileg. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir: Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar fyrir Eucreas. Eftirfarandi yfirlit sýnir þær upplýsingar sem til eru varðandi hvort virka efnið fyrir sig. Vildagliptin: Vildagliptin hefur lítla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptin er ekki hvarfefni fyrir cýtókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvatar þessara ensíma. Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru á sykursýkilyfjum til inntöku, pioglitazoni, metformini og glyburidi samhliða vildagliptini hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa hjá markhópnum. Rannsóknir á milliverkunum við digoxin (P-glycoprótein hvarfefni) og warfarin (CYP2C9 hvarfefni) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins. Rannsóknir á milliverkunum við amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin voru gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í þessum rannsóknum komu ekki fram neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir samhliða gjöf vildagliptins. Hins vegar hefur þetta ekki verið staðfest hjá markhópnum. Eins og á við um önnur sykursýkilyf til inntöku geta tiltekin virk efni dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum vildagliptins, s.s. tíazíð, barksterar, skjaldkirtilslyf og adrenvirk lyf. Metformin: Óráðlegar samsetningar: Aukin hætta er á mjólkursýrublóðsýringu við bráða áfengiseitrun (einkum ef viðkomandi er fastandi, vannærður eða með skerta lifrarstarfsemi) af völdum virka efnisins metformins í Eucreas. Forðast skal neyslu áfengis og lyfja sem innihalda áfengi. Katjónísk virk efni sem skiljast út með nýrnapípluseytingu (t.d. cimetidin) geta milliverkað við metformin með samkeppni um sameiginleg flutningskerfi í nýrnapíplunum og þar með seinkað brotthvarfi metformins, sem getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að cimetidin, gefið sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, jók almenna (systemic) útsetningu fyrir metformini (AUC) um 50%. Því skal íhuga náið eftirlit með blóðsykurstjórn, aðlögun skammta innan ráðlagðs skammtabils og breytingar á sykursýkimeðferð, þegar katjónísk lyf sem skiljast út með nýrnapípluseytingu eru notuð samhliða. Gjöf skuggaefnis sem inniheldur joð, í blæð getur leitt til nýrnabilunar, sem veldur því að metformin safnast upp og eykur hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Gera skal hlé á meðferð með metformini fyrir eða á meðan rannsókn stendur og ekki skal hefja meðferðina aftur fyrr en 48 klukkustundum eftir að rannsókninni lýkur, og einungis eftir að nýrnastarfsemi hefur verið endurmetin og ljóst er að hún er eðlileg. Samsetningar sem krefjast varúðarráðstafana fyrir notkun: Sykursterar, beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa sykurlækkandi eiginleika. Upplýsa skal sjúklinginn og framkvæma tíðari mælingar á blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar. Ef þörf er á, má vera að aðlaga þurfi skammta Eucreas meðan á samhliða meðferð stendur og við lok hennar. ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme) geta dregið úr magni blóðsykurs. Ef þörf er á, skal aðlaga skammta sykursýkilyfsins meðan á meðferð með öðrum lyfjum stendur og við lok meðferðar með þeim. Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf: Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Eucreas á meðgöngu. Hvað vildagliptin varðar hafa rannsóknir á dýrum sýnt fram á skaðleg áhrif stórra skammta á frjósemi. Hvað metformin varðar hafa rannsóknir á dýrum ekki sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi. Rannsóknir á dýrum sem gerðar hafa verið á vildagliptini og metformini hafa ekki sýnt fram á vansköpunaráhrif, en hafa sýnt eiturverkanir á fóstur við skammta sem hafa eiturverkanir á móður. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Eucreas ætti ekki að nota á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt seytingu bæði metformins og vildagliptins í móðurmjólk. Ekki er þekkt hvort vildagliptin skilst út í brjóstamjólk, en metformin skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Bæði vegna hugsanlegrar hættu á of lágum blóðsykri hjá nýburum í tengslum við notkun metformins og skorts á upplýsingum um notkun vildagliptins hjá mönnum, á ekki að nota Eucreas meðan á brjóstagjöf stendur. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla: Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir óæskilegum áhrifum eins og sundli ættu að forðast að aka farartækjum eða nota vélar. Aukaverkanir: Flestar aukaverkanirnar voru vægar og tímabundnar, þannig að ekki var þörf á að hætta meðferð. Engin tengsl komu fram milli aukaverkana og aldurs, kynþáttar, tímalengdar meðferðar eða daglegrar skammtastærðar. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrarbólgu) í tengslum við notkun vildagliptins. Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð, sem stóðu í allt að 24 vikur, var tíðni hækkunar á ALT eða AST ≥ 3x eðlileg efri mörk (skilgreind sem til staðar við a.m.k. tvær mælingar samfleytt eða í síðustu læknisheimsókn meðan á meðferð stóð) 0,2% fyrir vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring, 0,3% fyrir vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 0,2% fyrir öll samanburðarlyfin. Þessar hækkanir á transamínósum voru almennt án einkenna, voru ekki stigvaxandi í eðli sínu og tengdust hvorki gallrennslishindrun né gulu. Mjög sjaldgæf tilfelli ofsabjúgs af vildagliptini hafa verið skráð og var tíðnin svipuð og hjá samanburðarhópi. Fleiri tilfelli voru skráð þegar vildagliptin var gefið samhliða ACE hemli. Í flestum tilfellum voru einkennin væg og gengu til baka þegar meðferð með vildagliptini var haldið áfram. Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring sem viðbótarmeðferð við metformin borið saman við lyfleysu ásamt metformini í tvíblindum rannsóknum (N=208): Taugakerfi: Algengar: Skjálfti, höfuðverkur, sundl. Sjaldgæfar: Þreyta. Meltingarfæri: Algengar: Ógleði. Efnaskipti og næring: Algengar: Of lágur blóðsykur. Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring og metformins, var ekki greint frá neinum einstaklingi sem hætti þátttöku í rannsóknunum vegna aukaverkana, hvorki hjá hópnum sem fékk vildagliptin 100 mg á sólarhring ásamt metformini, né hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt metformini. Í klínískum rannsóknum var algengt að fram kæmi of lágur blóðsykur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin samhliða metformini (1%) en sjaldgæft hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + metformin (0,4%). Engin alvarleg tilvik of lágs blóðsykurs voru skráð í vildagliptinhópunum. Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring,var bætt við metformin (+0,2 kg fyrir vildagliptin og -1,0 kg fyrir lyfleysu). Í klínísknum rannsóknum, sem stóðu yfir í allt að 2 ár eða lengur, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu þegar vildagliptini var bætt við metformin. Viðbótarupplýsingar um hvort virka efnið í samsetningunni fyrir sig: Vildagliptin: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring, eitt sér í tvíblindum rannsóknum (N=1.855): Taugakerfi: Algengar: Sundl. Sjaldgæfar: Höfuðverkur. Meltingarfæri: Sjaldgæfar: Hægðatregða. Stoðkerfi og stoðvefur: Sjaldgæfar: Liðverkir. Efnaskipti og næring: Sjaldgæfar: Of lágur blóðsykur. Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Koma örsjaldan fyrir: Sýking í efri öndunarvegum, nefkoksbólga. Æðar: Sjaldgæfar: Bjúgur á útlimum. Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptin 100 mg á sólarhring var gefið eitt sér (-0,3 kg fyrir vildagliptin og -1,3 kg fyrir lyfleysu). Í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 2 ár, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu af meðferð með vildagliptini einu sér. Metformin: Þekktar aukaverkanir af metformini: Efnaskipti og næring: Koma örsjaldan fyrir: Minnkað frásog B_{12}-vítamíns og mjólkursýrublóðsýring*. Taugakerfi: Algengar: Málmbragð í munni. Meltingarfæri: Mjög algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir og minnkuð matarlyst. Lifur og gall: Koma örsjaldan fyrir: Óeðlileg lifrarpróf eða lifrarbólga**. Húð og undirhúð: Koma örsjaldan fyrir: Húðkvillar eins og roði, kláði og ofsakláði *Örsjaldan hefur komið fram minnkað frásog B_{12}-vítamíns ásamt lækkaðri sermisþéttni hjá sjúklingum í langtímameðferð með metformini. Ráðlagt er að íhuga slíka orsök ef sjúklingurinn er með risarauðmæðra blóðleysi (megaloblastic anaemia). **Greint hefur verið frá því að einstök tilvik óeðlilegra lifrarprófa eða lifrarbólgu hafi gengið til baka þegar meðferð með metformini var hætt. Aukaverkanir á meltingarfæri koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og hverfa í flestum tilvikum af sjálfu sér. Til að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir er mælt með því að taka metformin tvisvar sinnum á sólarhring meðan á máltíð stendur eða eftir mat. Einnig má bæta þol meltingarfæranna með því að auka skammtana smám saman. Reynsla eftir markaðssetningu: Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins (tíðni ekki þekkt): Ofsakláði, brisbólga. Ofskömmtun: Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun Eucreas. Vildagliptin: Upplýsingar varðandi ofskömmtun vildagliptins eru takmarkaðar. Upplýsingar um líkleg einkenni ofskömmtunar eru fengnar úr rannsókn á þoli við aukna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu vildagliptin í 10 daga. Við 400 mg komu fram þrjú tilvik vöðvaverkja og einstök tilvik vægra, tímabundinna húðskyntruflana, hita, bjúgs og tímabundinnar hækkunar á lípasa gildum. Við 600 mg fékk einn einstaklingur bjúg á fætur og hendur og hækkun á kreatinfosfókinasa (CPK), AST, CRP (C-reactive protein) og mýóglóbíngildum. Þrír aðrir einstaklingar fengu bjúg á fætur með húðskyntruflunum í tveimur tilvikum. Öll einkenni og óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna gengu til baka án meðferðar eftir að að inntöku rannsóknarlyfsins var hætt. Metformin: Mikil ofskömmtun metformins (eða samhliða hætta á mjólkursýrublóðsýringu) getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar, sem er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla á sjúkrahúsi. Meðhöndlun: Áhrifaríkasta leiðin til að fjarlægja metformin er blóðskilun. Vildagliptin er hins vegar ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun þrátt fyrir að hægt sé að fjarlægja helsta umbrotsefni þess (LAY 151), sem myndast við vatnsrof, með blóðskilun. Stuðningsmeðferð er ráðlögð. Markaðsleyfishafi: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5 AB, Bretland. Umboðsaðili á Íslandi: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær.Sími: 535-7000.Textinn var síðast samþykktur 2. júlí 2010. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is. Pakkningastærð(ir): 60 stk og 180 stk. Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun): R – Lyfið er lyfseðilskylt. Verð (samþykkt hámarksverð í febrúar): filmhtfl 900 mg 50mg/850mg 60 stk. kr.13.711, filmhtfl 900 mg 50mg/850mg 180 stk. kr. 34.689 , filmhtfl 1050 mg 50mg/1000mg 60 stk. kr.13.711, filmhtfl 1050 mg 50mg/1000mg 180 stk kr. 34.689. Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: Sjúkratryggingar greiða lyfið að fullu.

Norspan® stytt samantekt á eiginleikum lyfs

Norspan® búprenorfín – sterkur ópíóíði
Norspan® forðaplástur 5 míkrog/klst., 10 míkrog/klst. og 20 míkrog/klst. **Ábendingar:** Meðferð við frekar miklum verkjum sem ekki eru vegna illkynja sjúkdóma þegar þörf er á ópíóíða til að ná fram fullnægjandi verkjastillingu. **Skömmtun:** Norspan® á að nota á 7 daga fresti. Norspan® hentar ekki til meðferðar við bráðaverkjum. *Sjúklingar 18 ára og eldri:* Nota á lægsta skammt af Norspan® sem upphafsskammt, 5 míkrog/klst. *Aðlögun skammta:* Við upphaf meðferðar og skammtastillingu á Norspan® eiga sjúklingar að nota venjulega, ráðlagða skammta skammvirkra viðbótarverkjalyfja eftir þörfum þar til Norspan® er farið að hafa verkjastillandi áhrif. Ekki á að auka skammt fyrr en að 3 dögum liðnum þegar hámarksáhrifum tiltekins skammts hefur verið náð. Ráðlagt er að setja ekki meira en tvo plástra á húðina í einu. *Aldraðir:* Ekki er þörf á að aðlaga skammta Norspan® hjá öldruðum. *Skert nýrnastarfssemi*: Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta sérstaklega fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfssemi. ***Skert lifrarstarfssemi*:** Búprenorfín er umbrotið í lifur. Breytingar geta orðið á styrk þess og tímalengd verkunar hjá þessum sjúklingum. Því á að fylgjast vandlega með sjúklingum með lifrarbilun meðan á meðferð með Norspan® stendur. Í alvarlegum tilfellum ber að nota aðra lyfjameðferð. Plásturinn á að hafa samfellt á í 7 daga. **Frábendingar:** Norspan® er ekki ætlað: Sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu búprenorfíni eða einhverju hjálparefnanna; sem meðferð við ópíóíðfíkn og við fráhvarfseinkennum fíkniefna; til að nota við ástand þar sem alvarleg skerðing er á öndunarstöð og -starfssemi eða hætta er á því; sjúklingum sem fá MAO-hemla eða hafa fengið þá á síðastliðnum tveimur vikum; sjúklingum með vöðvaslensfár; sjúklingum með drykkjuóráð (delerium tremens); til nota á meðgöngu. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Nota á Norspan® með sérstakri varúð hjá sjúklingum með krampasjúkdóma, höfuðmeiðsl, lost, skerta meðvitund af óþekktum orsökum, skaða innan höfuðkúpu eða aukinn innankúpuþrýsting eða hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.Marktæk öndunarbæling hefur tengst búprenorfíni, einkum þegar það er gefið í bláæð. Þó nokkur dauðsföll af völdum ofskömmtunar hafa átt sér stað þegar fíklar hafa misnotað búprenorfín í bláæð, venjulega samhliða benzódíazepínum. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum frekari ofskömmtunar með etanóli og benzódíazepínum ásamt búprenorfíni. Norspan® er ekki ráðlagt til verkjastillingar strax eftir skurðaðgerðir eða við aðrar aðstæður sem einkennast af þröngu lækningalegu bili eða þörf fyrir verkjalyf breytist hratt. Samanburðarrannsóknir á mönnum og dýrum gefa til kynna að búprenorfín sé síður ávanabindandi en verkjalyf með hreinum viðtakaörvum. Í mönnum hefur orðið vart við takmörkuð vellíðunaráhrif við notkun búprenorfíns. Það getur valdið nokkurri misnotkun lyfsins og fara á gætilega í að ávísa því á sjúklinga þar sem vissa eða grunur er um sögu um lyfjamisnotkun. Eins og við á um alla ópíóíða getur langvarandi notkun búprenorfíns valdið því að líkamleg ávanabinding þróist. Þegar slíkt gerist, eru fráhvarfseinkenni (heilkenni fráhvarfs) yfirleitt væg, hefjast eftir 2 daga og geta staðið í allt að 2 vikur. Meðal fráhvarfseinkenna eru uppnám, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni (hyperkinesia), skjálfti og truflanir í meltingarfærum **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Norspan® má ekki nota samhliða MAO-hemlum eða hjá sjúklingum sem hafa fengið MAO-hemla á síðastliðnum tveimur vikum. *Áhrif annarra virkra efna á lyfjahvörf búprenorfíns:* Búprenorfín umbrotnar aðallega með glúkúróneringu og í minna mæli (um 30%) fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum getur valdið hækkaðri plasmaþéttni og aukinni virkni búprenorfíns. Rannsókn á milliverkunum lyfsins við CYP3A4 hemilinn ketókónazól leiddi ekki í ljós neina aukningu á hámarks- (C_{max}) eða heildaráhrifum (AUC) búprenorfíns að meðaltali sem skipti klínísku máli eftir að Norspan® hafði verið gefið með ketókónazóli samanborið við Norspan® eitt sér. Milliverkun milli búprenorfíns og CYP3A4 ensímörva hefur ekki verið rannsökuð. Samhliða gjöf Norspan® og ensímörva (t.d. fenóbarbítals, karbamazepíns, fenýtóíns og rífampicíns) getur leitt til aukinnar úthreinsunar sem getur valdið minni virkni. Minnkað blóðstreymi til lifrar af völdum sumra svæfingarlyfja (t.d halótans) og annarra lyfja getur valdið því að það hægir á brotthvarfi búprenorfíns í lifur *Milliverkanir lyfjahvarfa:* Fara á varlega í að nota Norspan® með:Benzódíazepínum.Séu þessi lyf gefin saman, getur það magnað miðlæga öndunarbælingu með hættu á dauða. Öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfi. Öðrum ópíóíðafleiðum (verkjalyfjum og hóstastillandi lyfjum sem innihalda t.d. morfín, dextrópróþoxýfen, kódein, dextrómetorfan eða noskapín). Tilteknum þunglyndislyfjum, róandi H1-viðtakablokkum, áfengi, kvíðastillandi lyfjum, sefandi lyfjum, klónidíni og skyldum efnum. Slíkar samsetningar auka bælingarvirkni á miðtaugakerfi. **Meðganga og brjóstagjöf** *Meðganga*: Ekki liggja fyrir neinar rannsóknarniðurstöður um notkun Norspan® á meðgöngu. Í rannsóknum á dýrum hefur verið sýnt fram á eituráhrif á æxlun. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Í lok meðgöngu geta stórir skammtar af búprenorfíni komið af stað öndunarbælingu hjá nýburanum, jafnvel eftir lyfjagjöf í stuttan tíma. Langtíma gjöf búprenorfíns á síðustu þremur mánuðum meðgöngu getur valdið fráhvarfsheilkenni hjá nýburanum. Því er Norspan® ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem eru ekki að nota örugga getnaðarvörn. *Brjóstagjöf:* Upplýsingar um útskilnað í brjóstamjólk liggja ekki fyrir. Því á að forðast notkun Norspan® meðan á brjóstagjöf stendur. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**: Norspan® hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Jafnvel þegar það er notað samkvæmt leiðbeiningum getur Norspan® haft það mikil áhrif á viðbrögð sjúklings að það valdi skerðingu á umferðaröryggi og hæfni til að stjórna vélbúnaði. Þetta á einkum við í upphafi meðferðar og í tengslum við önnur efni með miðlæga verkun, að meðtöldu áfengi, róandi lyfjum, slævandi lyfjum og svefnlyfjum. Læknirinn á að leiðbeina sjúklingum einstaklingsbundið. Ekki er þörf á almennum takmörkunum í þeim tilvikum sem jafn skammtur er notaður. Sjúklingar sem þetta á við um, svo sem í upphafi meðferðar eða þegar verið er að auka skammt, eiga ekki að aka eða nota vélar og það á heldur ekki að gera í 24 klukkustundir hið minnsta eftir að plásturinn hefur verið tekinn af. **Aukaverkanir:** Alvarlegar aukaverkanir sem geta tengst Norspan® meðferð við klíníska notkun eru svipaðar þeim sem sést hafa við meðferð með öðrum ópíóíð verkjalyfjum, að meðtalinni öndunarbælingu (einkum við notkun með öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfi) og lágþrýstingi. Ónæmiskerfi: *Sjaldgæfar:* Ofnæmi. Koma örsjaldan fyrir: Bráðaofnæmisviðbrögð. Efnaskipti og næring: *Algengar:* Lystarleysi. Sjaldgæfar: Vessaþurrð. *Geðræn vandamál*: Algengar: Rugl, þunglyndi, svefnleysi, taugaveiklun. Sjaldgæfar: Svefntruflanir, eirðarleysi, uppnám, sjálfshvarf(depersonalistation), óeðlileg vellíðan, óstöðugt, kvíði, ofskynjanir, martraðir. Mjög sjaldgæfar: Geðrof, minnkuð kynlöngun. Koma örsjaldan fyrir: Lyfjaávanabinding, skapsveiflur. *Taugakerfi*: Mjög algengar: Höfuðverkur, sundl, svefndrungi. Algengar: Náladofi. Sjaldgæfar: Slæving, bragðtruflun (dysgeusia), tormæli (dysarthria), snertiskynsminnkun, minnisskerðing, mígreni, aðsvif, skjálfti, óeðlileg samhæfing, athyglisbrestur. Mjög sjaldgæfar: Jafnvægistruflun, talörðugleikar. Koma örsjaldan fyrir: Ósjálfráðir vöðvasamdrættir. *Augu*: Sjaldgæfar: Augnþurrkur, þokusýn. Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflun, augnlokabjúgur, sjáaldursþrenging. *Eyru og völundarhús*: Sjaldgæfar: Suð fyrir eyrum, svimi. Koma örsjaldan fyrir: Eyrnaverkur. *Hjarta*: Sjaldgæfar: Hjartaöng, hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur. *Æðar*: Algengar: Æðavíkkun. Sjaldgæfar: Lágþrýstingur, blóðrásarbilun, háþrýstingur, kinnroði. *Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*: Algengar: Andnauð. Sjaldgæfar: Versnandi astmi, hósti, súrefnisskortur í vefjum. Nefslímubólga, soghljóð við öndun, hiksti. Mjög sjaldgæfar. Öndunarbæling, Öndunarbilun. *Meltingarfæri:* Mjög algengar: Hægðatregða, Munnþurrkur, ógleði, uppköst. Algengar: Kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir. Sjaldgæfar: Uppþemba. Mjög sjaldgæfar: Sarpbólga (diverticulitis), kyngingartregða, garnastífla. *Lifur og gall:* Mjög sjaldgæfar: Gallsteinar. *Húð og undirhúð:* Mjög algengar: Kláði, hörundsroði. Algengar: Útbrot, svitamyndun, útþotasótt (exanthema) Sjaldgæfar: Húðþurrkur, andlitsbjúgur, ofsakláði. Koma örsjaldan fyrir. Graftarbólur, vessablöðrur. *Stoðkerfi og stoðvefur*: Sjaldgæfar: Sinadráttur, vöðvaþrautir, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar. *Nýru og þvagfæri*: Sjaldgæfar: Þvagteppa, þvaglátstruflanir. *Æxlunarfæri og brjóst*: Mjög sjaldgæfar: Stinningarörðugleikar, skert kyngeta. *Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:* Mjög algengar: Kláði á álímingarstað, viðbrögð á álímingarstað. Algengar: Þreyta, þróttleysi, verkur, útlimabjúgur, roði á álímingarstað, útbrot á álímingarstað, verkur fyrir brjósti. Sjaldgæfar: Lúi, inflúensulík veikindi, hiti, kuldahrollur, vanlíðan, bjúgur, fráhvarfsheilkenni. Mjög sjaldgæfar: Bólga á álímingarstað (stundum komu fyrir síðkomin, standbundin ofnæmisviðbrögð með greinilegum merkjum um bólgu. Í slíkum tilvikum á að hætta meðferð með Norspan®). *Rannsóknarniðurstöður*: Sjaldgæfar: Hækkaður alanín amínótransferasi, þyngdartap. *Áverkar og eitranir*: Sjaldgæfar: Áverkar fyrir slysni, fall. Ekki er mikil hætta á líkamlegri ávanabindingu með búprenorfíni. Eftir að hætt er að nota Norspan® eru fráhvarfseinkenni ólíkleg. Það kann að vera vegna mjög hægrar klofnunar búprenorfíns frá ópíóíðviðtökunum og hægfara minnkunar búprenofrínþéttni í plasma (venjulega á 30 klukkustundna tímabili eftir að síðasti plástur er tekinn af). Þó er ekki hægt, eftir langvarandi notkun Norspan®, að útiloka algjörlega fráhvarfseinkenni svipuð þeim sem koma fram við fráhvarf ópíóíða. Þessi einkenni eru uppnám, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og truflanir í meltingarvegi. **Ofskömmtun:** *Einkenni*: Búast má við einkennum sem svipar til einkenna annarra verkjalyfja sem verka á miðtaugakerfi. Meðal þeirra eru öndunarbæling, slæving, drungi, ógleði, uppköst, blóðrásarbilun og greinileg sjáaldursþrenging. *Meðferð:* Takið alla plástra af húð sjúklings. Opnið öndunarveg og haldið honum opnum, veitið öndunarhjálp eða –stýringu eins og þurfa þykir og viðhaldið hæfilegum líkamshita og vökvajafnvægi. Nota á súrefni, vökvagjöf í bláæð, æðaþrengjandi lyf og aðrar stuðningsaðgerðir eftir þörfum. Sértækt ópíóíð mótlyf svo sem naloxón getur upphafið áhrif búprenorfíns. Naloxónskammturinn getur verið á bilinu 5 til 12 mg í bláæð. Verið getur að naloxón fari ekki að verka fyrr en eftir 30 mínútur eða síðar. Mikilvægara er að viðhalda nægri öndun en að meðhöndla með naloxóni. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka:** R, X, E. **Pakkningar og hámarkssmásöluverð 1. febrúar 2011:** Norspan® forðaplástur 5 mikrog/klst.: 4 stk. kr. 5468, Norspan® 10 mikrog/klst.: 4 stk. kr. 8163, Norspan® 20 mikrog/klst.: 4 stk. kr. 16055. **Markaðsleyfishafi:** Norpharma a/s, Slotsmarken 15, 2970 Hørsholm, Danmörk. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 12 febrúar 2009. **Heimildir:** Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) febrúar 2009. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast hjá umboðsaðila á Íslandi, Icepharma hf. og á www.serlyfjaskra.is

YAZ G03AA 1205 **(stytt samantekt á eiginleikum lyfs)**

Lyfjaform: Filmuhúðaðar töflur. **Innihaldslýsing:** Etinýlestradíól 0,20 mg og dróspírenón 3 mg. **Ábendingar:** Getnaðarvarnartafla. **Skammtar og lyfjagjöf.** Íkomuleið: til inntöku. *Hvernig á að taka YAZ:* Taka verður töflurnar á svipuðum tíma á hverjum degi, með dálitlum vökva ef þörf er á, í þeirri röð sem þynnupakkningin sýnir. Töflurnar eru teknar án hlés. Taka skal eina töflu á dag í 28 daga samfleytt. Byrja skal á næstu pakkningu strax daginn eftir að sú fyrri klárast. Tíðablæðingar hefjast að jafnaði á 2. til 3. degi eftir að byrjað var að taka lyfleysutöflurnar (síðasta röðin) og er hugsanlega ekki lokið þegar byrjað er á næstu pakkningu. *Hvernig byrjað er að taka YAZ:* Ef ekki hefur verið notuð hormónagetnaðarvörn (síðasta mánuðinn): Hefja skal töflutökuna á fyrsta degi tíðahringsins (þ.e. á fyrsta degi tíðablæðinga). Þegar skipt er af annarri tegund samsettra getnaðarvarna (samsettra getnaðarvarnartaflna, skeiðarhring eða forðaplástri): Konan á helst að byrja að taka YAZ daginn eftir síðustu virku töfluna (síðustu töfluna með virku efnunum) af fyrri samsettum getnaðarvarnartöflum, en í síðasta lagi daginn eftir venjulegt töfluhlé eða síðustu lyfleysutöfluna af fyrri samsettu getnaðarvarnartöflunum. Ef um er að ræða skeiðarhring eða forðaplástur, ætti konan að hefja notkun YAZ á þeim degi sem getnaðarvörnin er fjarlægð, eða í síðasta lagi þegar hefði átt að setja upp nýjan skeiðarhring eða nýjan plástur. Þegar skipt er af hormónameðferð sem einungis byggist á prógesteróni (töflur sem innihalda eingöngu prógesterón, stungulyf, lyf í vef) eða leginnleggi sem gefur frá sér prógesterón: Konan má skipta hvenær sem er af töflunni sem inniheldur eingöngu prógesterón (þær sem eru með vefjalyf eða leginnlegg geta skipt um daginn sem slíkt er fjarlægt, og þær sem fá sprautur skipta á þeim degi þegar til stendur að fá næstu innspýtingu) en í öllum tilfellum ætti að ráðleggja notkun getnaðarvarnar án hormóna að auki fyrstu 7 daga töflutökunnar. Eftir fósturlát á fyrsta þriðjungi meðgöngu: Konan má byrja strax. Ef hún gerir það þarf hún ekki að nota aðrar aðgerðir til getnaðarvarnar. Eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu: Ráðleggja ber konum að byrja á 21.-28. degi eftir fæðingu eða fósturlát á öðrum þriðjungi meðgöngu. Ef byrjað er seinna ber að ráðleggja þessum konum að nota einnig getnaðarvörn án hormóna fyrstu sjö dagana. Hafi þær þegar haft samfarir skal útiloka þungun áður en þær hefja notkun samsettra getnaðarvarnartaflna. Annars þurfa þær að bíða eftir næstu tíðablæðingum. *Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflu:* Ekki skiptir máli ef gleymist að taka lyfleysutöflur úr síðustu röð (fjórðu röð) þynnunnar. Hins vegar skal fjarlægja lyfleysutöflu sem gleymist til að forðast rugling sem gæti leitt til þess að lyfleysutímabiliið standi of lengi. Eftirfarandi gildir einungis um virkar töflur sem gleymist að taka: Þegar töku töflu seinkar um minna en 12 klst. dregur það ekki úr getnaðarvörninni. Konan á að taka töfluna strax og hún man eftir henni og að taka næstu töflu á venjulegum tíma. Þegar töku töflu seinkar um meira en 12 klst. getur það dregið úr getnaðarvörninni. Hafa má þessar tvær grundvallarreglur í huga þegar gleymst hefur að taka töflu: Aldrei má hætta að taka töflur í meira en 4 daga. Það þarf að taka töflurnar í sjö daga samfleytt til að ná nægilegri bælingu undirstúku-heiladinguls-eggjakerfis-öxuls. Þar af leiðandi er að jafnaði hægt að gefa eftirfarandi ráð: Dagur 1-7: Konan á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Þar að auki á hún að nota getnaðarvörn án hormóna, t.d. verjur, næstu sjö daga. Hafi hún haft samfarir á síðustu sjö dögum ber að íhuga hvort hún gæti verið þunguð. Því fleiri töflur sem hafa gleymst, og því nær töfluhléinu sem það er, þeim mun meiri hætta er á þungun. Dagur 8-14: Konan á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Að því gefnu að konan hafi tekið töflurnar sem skyldi síðustu sjö dagana áður en hún gleymdi fyrstu töflunni, er engin þörf á viðbótarráðstöfunum til getnaðarvarnar. Ef konan hefur gleymt meira en einni töflu ber að ráðleggja henni að nota að auki aðra getnaðarvörn í sjö daga. Dagur 15-24: Þegar nær dregur lyfleysutímabilinu eykst hættan á að öryggi minnki. Með því að aðlaga töflutökuna má þó koma í veg fyrir að getnaðarvörn minnki. Með því að velja annan hvorn eftirfarandi valkosta og fara eftir honum er engin ástæða til að gera viðbótarráðstafanir til varnar getnaði, enda hafi konan tekið töflurnar sem skyldi í sjö daga áður en hún gleymdi fyrstu töflu. Ef svo er ekki á konan að velja fyrri kostinn og að nota að auki aðra getnaðarvörn næstu sjö daga. 1.Konan á að taka síðustu töfluna sem gleymdist strax og hún man eftir því, jafnvel þótt þurfi að taka tvær töflur á sama tíma. Síðan heldur hún áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma þar til virku töflurnar eru búnar. Henda skal lyfleysutöflunum 4 úr síðustu röðinni í slíkum tilfellum. Byrja verður strax á næstu þynnupakkningu. Notandi fær sennilega ekki blæðingar fyrr en virku töflurnar í pakkningu númer tvö eru búnar, en blettablæðingar eða milliblæðingar geta orðið meðan á töku þessara taflna stendur. 2. Einnig má ráðleggja konunni að hætta að taka virku töflurnar úr þynnupakkningunni sem hún er að nota. Skal hún þá taka lyfleysutöflur úr síðustu röðinni í allt að 4 daga, að meðtöldum þeim dögum þegar hún gleymdi að taka töflur, og halda síðan áfram með næstu pakkningu. Ef konan hefur gleymt töflum og fær síðan ekki blæðingar þegar hún tekur lyfleysutöflur næst, ber að íhuga möguleikann á þungun. *Ráð við truflun í meltingarvegi:* Alvarleg truflun í meltingarvegi (t.d. uppköst eða niðurgangur) getur valdið því að taflan frásogist ekki að fullu og gera þarf þá frekari ráðstafanir til getnaðarvarna. Ef konan kastar upp innan 3-4 klukkustunda eftir að hafa tekið virka töflu, ber að taka nýja töflu strax og mögulegt er. Ef hægt er skal taka nýju töfluna innan 12 klukkustunda frá þeim tíma sem taflan er venjulega tekin. Ef meira en 12 klst. líða skal fara eftir þeim ráðum sem gefin eru varðandi töflur sem gleymast í kafla 4.2. „Viðbrögð þegar gleymst hefur að taka töflur“. Vilji konan ekki breyta út af venjulegri tófluáætlun, þarf hún að fá sér aukatöflu(r) úr annarri þynnupakkningu. *Hvernig fresta má blæðingum:* Til að seinka blæðingum skal kona halda strax áfram með aðra YAZ þynnupakkningu án þess að taka lyfleysutöflur úr fyrri pakkningunni. Hún má taka töflur og fresta blæðingum eins lengi og hún vill þar til virku töflurnar úr seinni þynnupakkningunni eru búnar. Við frestun á blæðingum geta orðið millibleæðingar eða blettablæðingar. Eftir lyfleysutímabilið er svo byrjað aftur að taka YAZ reglulega. Til að færa blæðingar til svo þær byrji á öðrum vikudegi en verið hefur, má ráðleggja konu að stytta næsta lyfleysutíma um eins marga daga og óskað er eftir. Því styttra sem bilið er, því meiri hætta er á að ekki verði blæðingar heldur aðeins millibleæðingar eða blettablæðingar á meðan hún tekur næstu pakkningu (alveg eins og þegar hún seinkar blæðingum). **Frábendingar:** Ekki ber að nota getnaðarvarnartöflur sem innihalda blöndu hormóna í eftirfarandi tilvikum. Komi eitthvert þessara tilvika fram í fyrsta skipti þegar samsettar getnaðarvarnartöflur eru notaðar, ber að hætta töku þeirra strax. Segamyndun í bláæðum eða sjúkrasaga um slíkt (segamyndun í djúpbláæðum, lungnablóðrek). Segamyndun í slagæðum eða sjúkrasaga um slíkt (t.d. hjartadrep) eða fyrirboði um það (t.d. hjartaöng og skammvinn blóðþurrðarköst). Heilablóðfall eða sjúkrasaga um slíkt. Ef fyrir hendi eru fleiri en einn áhættuþáttur fyrir segamyndun í slagæðum, eða einn áhættuþáttur á alvarlegu stigi. Sykursýki með einkennum frá æðakerfi. Alvarlegur háþrýstingur. Alvarleg lípópróteinröskun í blóði. Arfgeng eða áunnin tilhneiging til segamyndunar í slagæðum eða bláæðum, svo sem APC-mótstaða, skortur á andtrombín-III, skortur á C- próteini, skortur á S- próteini, of mikið hómósystein í blóði og andfosfólípíð-mótefni (andkardíólípín-mótefni, lúpus-andstorknunarefni). Brisbólga eða sjúkrasaga um slíkt ef það tengist alvarlegri hækkun þríglýseríða. Virkur, alvarlegur lifrarsjúkdómur, eða sjúkrasaga um slíkt ef lifrargildin eru ekki komin í eðlilegt horf. Alvarlega skert nýrnastarfsemi eða bráð nýrnabilun. Lifraræxli (góðkynja eða illkynja) eða sjúkrasaga um slíkt. Illkynja kynhormónaháður sjúkdómur eða grunur um slíkt (t.d. í kynfærum eða brjóstum). Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum. Saga um mígreni með staðbundnum taugaeinkennum. Ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum eða einhverju hjálparefna YAZ filmuhúðaðra taflna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Blóðrásarkvillar: Notkun allra samsettra getnaðarvarnartaflna fylgir aukin hætta á segareki í bláæðum (VTE) samanborið við enga notkun. Aukna hættan á segareki í bláæðum (VTE) er mest á fyrsta árinu sem konan notar samsettar getnaðarvarnartöflur. Samkvæmt tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum sem birtar voru 2009, einni aftursk yggnri þýðisrannsókn og einni samanburðarrannsókn var hættan á segareki í bláæðum hjá dróspírenón/etinýlestradíól 3 mg/0,03 mg notendum, á milli þess sem það var hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna sem innihalda levonorgestrel (svo kallaðar annarrar kynslóðar samsettar getnaðarvarnartöflur) og samsettra getnaðarvarnartaflna með desogestrel/gestoden (svo kallaðar þriðja kynslóðar samsettar getnaðarvarnartöflur). Ein framskyggn langtíma þýðisrannsókn (EURAS) sýndi að hættan á segareki í bláæðum hjá notendum dróspírenón/etinýlestradíól 3 mg/0,03 mg var sambærileg við svo kölluð annarrar kynslóðar lyf. Önnur framskyggn þýðisrannsókn (Ingenix) sýndi sambærilega hættu á blóðsegum í dróspírenón/etinýlestradíól 3 mg/0,03 mg notendum og hjá öðrum notendum samsettra getnaðarvarnartaflna, þar með talið levonorgestrel. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa einnig tengt notkun samsettra getnaðarvarnartaflna við aukna hættu á slagæðarsegareki (hjartadrepi, skammvinnu blóðþurrðarkasti). Hættan á segareki í bláæðum hjá notendum getnaðarvarnartaflna sem innihalda blöndu hormóna eykst með hækkandi aldri, fjölskyldusögu um slíkt (segarek í bláæðum hjá foreldri eða systkini á yngri árum),offitu (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m^2), langvarandi hreyfingarleysi, stórum skurðaðgerðum, skurðaðgerð á fæti eða meiriháttar áverkum. Í slíkum tilvikum er ráðlegt að hætta notkun taflnanna (a.m.k. fjórum vikum fyrir ráðgerða skurðaðgerð) og þyrai ekki aftur fyrr en tveimur vikum eftir að konan er komin með fulla hreyfigetu aftur. Íhuga skal meðferð með segavarnarlyfjum ef notkun taflanna hefur ekki verið hætt áður. Deilt er um hugsanleg áhrif æðahnúta og grunnlægrar segabláæðabólgu við upphaf eða versnun á segamyndun í bláæðum. Hættan á segareki í slagæðum eða heilablóðfalli hjá notendum getnaðarvarnartaflna sem innihalda blöndu hormóna eykst með hækkandi aldri, reykingum (eindregið skal ráðleggja konum yfir 35 ára aldri að reykja ekki ef þær vilja nota samsettar getnaðarvarnartöflur), röskun á lípópróteinmagni í blóði, háþrýstingi, mígreni, offitu (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m^2), fjölskyldusögu um slíkt (segarek í slagæðum hjá foreldri eða systkini á yngri árum), hjartalokukvilla og gáttatifi. Hafi kona fleiri en einn áhættuþátt fyrir bláæða- eða slagæðasjúkdómi, eða einn áhættuþátt á alvarlegu stigi, getur það einnig verið frábending. Ef grunur leikur á segamyndun eða hún hefur verið staðfest, ber að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartafla. Byrja skal að nota aðra viðeigandi aðferð til getnaðarvarnar vegna þess að blóðþynningarmeðferð (kúmarín) getur valdið fósturskaða. Hafa ber í huga aukna áhættu á segareki þegar kona liggur á sæng. Aðrir sjúkdómar sem hafa tengst æðasjúkdómum eru sykursýki, rauðir úlfar, blóðlýsu- þvageitrunarheilkenni (hemolytic uraemic syndrome), langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornablóðleysi. Aukin tíðni eða alvarleiki mígrenikasta við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna (sem gæti verið fyrirboði um heilablóðfall) getur verið ástæða til að hætta strax notkun samsettu getnaðarvarnartaflnanna. Æxli: Í nokkrum faraldsfræðilegum rannsóknum hefur verið greint frá aukinni hættu á leghálskrabbameini við langtímanotkun samsettra getnaðarvarnartaflna (> 5 ár), en enn er ágreiningur um að hve miklu leyti þessi niðurstaða sé háð undirliggjandi áhrifum kynhegðunar og öðrum þáttum eins og vörtuveiru (HPV). Frumgreining á 54 faraldsfræðilegum rannsóknum sýndi eilitla aukningu á hlutfallshættu á að brjóstakrabbamein greinist í konum sem eru að nota samsettar getnaðarvarnarpillur. Þessi aukna hætta minnkar stig af stigi á 10 árum eftir að notkun samsettra getnaðarvarnataflna er hætt. Hafa ber lifraræxli í huga við mismunagreiningu þegar fram koma miklir verkir í efri hluta kviðarhols, við lifrarstækkun eða merki um blæðingu í kviðarholi hjá konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur. Aðrir sjúkdómar: Mælt er með að fylgst sé með kalíumgildum í sermi fyrsta meðferðarmánuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og með kalíumgildi í efri viðmiðunarmörkum fyrir meðferð, sérstaklega við samtímis gjöf kalíumsparandi lyfja. Konur með of miðlar af þríglýseríðum í blóði eða fjölskyldusögu um slíkt geta verið í aukinni hættu á að fá brisbólgu þegar þær taka samsettar getnaðarvarnartöflur. Ef háþrýstingur er til staðar og við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna myndast stöðugur háþrýstingur eða marktæk hækkun á blóðþrýstingi kemur fram sem svara ekki blóðþrýstingslækkandi meðferð nægjanlega, á að hætta notkun samsettu getnaðarvarnartaflnanna. Meðferð með samsettum getnaðarvarnartöflum má síðan hefja aftur þar sem það á við þegar blóðþrýstingur er aftur orðinn eðlilegur með blóðþrýstingslækkandi meðferð. Greint hefur verið frá að eftirfarandi sjúkdómseinkenni geti komið fram eða versnað við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna: Gula og/eða kláði í tengslum við gallteppu; gallsteinamyndun, porfýría; rauðir úlfar; blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (hemolytic uremic syndrome); rykkjadans (Sydenham´s chorea); meðgöngublöðrubóla; heyrnartap vegna kölkunar í miðeyra. Hjá konum með arfgengan ofsabjúg geta utanaðkomandi estrógen valdið því að sjúkdómur kemur fram eða versnar. Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf. Við endurtekna gallteppugulu og/eða kláða sem tengist gallteppu, sem gerði fyrst vart við sig á meðgöngu eða við fyrri notkun kynhormóna, verður að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna. Fylgjast skal vel með konum sem hafa sykursýki, einkum þegar þær byrja að nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Greint hefur verið frá versnun á innræru þunglyndi, flogaveiki, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu við notkun samsettra getnaðarvarnartaflna. Þungunarfreknur (chloasma gravidarum) geta stundum komið fram, einkum hjá konum með sögu um slíkt. Konur með tilhneigingu til þungunarfrekna ættu að forðast sólarljós eða útfjólublára geislun á meðan þær nota samsettar getnaðarvarnartöflur. Sjúklingar með galaktósaþol, Lapp-laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar og eru á laktósafríu fæði ættu að taka tillit til laktósamagns lyfsins. Áður en byrjað er að taka YAZ eða ef notkun þess er hafin á ný, ber að skrá nákvæma sjúkrasögu konunnar (og fjölskyldusögu) og útiloka þungun. Mæla ber blóðþrýstinginn og framkvæma læknisskoðun miðað við tilgreindar frábendingar og varnaðarorð. Ákveða skal fyrir hverja konu um sig í samræmi við viðteknar læknisfræðilegar leiðbeiningar hvers konar eftirlit á að viðhafa og hversu títt. Verkun getnaðarvarnartaflna sem innihalda blöndu hormóna getur minnkað t.d. ef virkar töflur gleymast, við truflanir í meltingarvegi meðan verið er að taka virkar töflur eða ef önnur lyf eru tekin samtímis. Við notkun allra samsettra getnaðarvarnartaflna geta blæðingar orðið óreglulegar. Þannig er ekki ástæða til að meta slíkar blæðingar fyrr en eftir u.þ.b. þriggja tíðahringja aðlögunartíma. Ef óregla á blæðingum heldur áfram eða kemur fram eftir reglulega tíðahringi, skal íhuga hvort eitthvað annað en hormón geti verið ástæðan og gera þarf viðeigandi ráðstafanir varðandi greiningu til að útiloka að um illkynja sjúkdóm sé að ræða eða þungun. Það gæti þýtt útskröpun. Sumar konur fá ekki blæðingar á lyfleysutímabilinu. Hafi kona tekið samsettu getnaðarvarnartöflurnar eins og mælt er fyrir um er ólíklegt að hún sé þunguð. Hafi hún aftur á móti ekki tekið getnaðarvarnartöflurnar samkvæmt þessum fyrirmælum áður en hún missti fyrst úr blæðingar eða ef næstu blæðingar láta enningi á sér standa, skal útiloka að um þungun sé að ræða áður en hún heldur áfram að nota samsettu getnaðarvarnartöflurnar. **Milliverkanir:** Milliverkanir getnaðarvarnartaflna og annarra lyfja geta leitt til milliblæðinga og/eða því að getnaðarvörn bregst. Milliverkanir geta átt sér stað við lyf sem örva lifrarensím, en það getur valdið aukinni úthreinsun kynhormóna (t.d. fenýtóín, barbítúröt, primidón, karbamazepín, rífampicín, bósentan og lyf við HIV-sýkingum (t.d. ritónavír, nevírapín) og grunur leikur á að oxkarbazepín, tópíramat, felbamat, gríseófúlvín og lyf sem innihalda náttúrulyfið jóhannesarjurt (hypericum perforatum) geti einnig haft þessa verkun). Einnig hefur verið greint frá að getnaðarvörnin hafi brugðist við notkun sýklalyfja svo sem penicillíns og tetracýklína. Konur sem taka tímabundið einhverja framangreindra lyfjaflokka eða einstök virk efni (lyf sem örva lifrarensím) fyrir utan rífampicín skulu nota til bráðabirgða aðra getnaðarvarnaraðferð án hormóna til viðbótar samsettu getnaðarvarnartöflunum, þ.e. á meðan þær taka hitt lyfið og í 7 daga eftir að þær hafa hætt því. Konur sem taka rífampicín eiga að nota aðra getnaðarvörn, sem ekki inniheldur hormón, samtímis töku samsettu getnaðarvarnartaflnanna meðan þær eru á rífampicínmeðferð og í 28 daga eftir að henni lýkur. Hjá konum á langtímameðferð með lifrarensímörvandi virkum efnum er mælt með að nota aðra getnaðarvörn án hormóna. Ef samhliða lyfjagjöf stendur lengur en sem nemur virku töflunum á þynnuspjaldinu með samsettum getnaðarvarnartöflum sem verið er að nota, á að fleygja lyfleysutöflunum og byrja strax á næsta spjaldi með samsettum getnaðarvarnartöflum. Getnaðarvarnatöflur geta hafi áhrif á efnaskipti ákveðinna annarra virkra efna. Því getur styrkur í plasma og vefjum annað hvort aukist (t.d. ciklósporín) eða minnkað (t.d. lamótrigín). **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Ekki skal taka YAZ á meðgöngu. Ef þungun á sér stað meðan á töku YAZ stendur, skal hætta töku lyfsins strax. Samsettar getnaðarvarnartöflur geta haft áhrif á mjólkurmyndun, þar sem þær geta dregið úr magni og breytt samsetningu brjóstamjólkur. Hormón til getnaðarvarna og/eða umbrotsefni þeirra geta skilist út í brjóstamjólk í litlu magni þegar samsettar getnaðarvarnartöflur eru notaðar. Þetta magn getur haft áhrif á barnið. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa sést hjá notendum samsettra getnaðarvarnartaflna. **Aukaverkanir:** Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra; *mjög sjaldgæfar:* Hvítsveppasýking. Blóð og eitlar; *mjög sjaldgæfar:* Blóðleysi, blóðflagnafjölgun. Ónæmiskerfi; *mjög sjaldgæfar:* Ofnæmisviðbrögð. *Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)*: Ofnæmi. Innkirtlar: *mjög sjaldgæfar*: Innkirtlaraskanir. Efnaskipti og næring; *mjög sjaldgæfar*: Aukin matarlyst, lystarleysi, kalíumhækkun, natríumbrestur. Geðræn vandamál; *algengar*: Tilfinningalegur óstöðugleiki. *Sjaldgæfar*: Þunglyndi, minnkuð kynhvöt, taugaveiklun, svefnhöfgi. *Mjög sjaldgæfar*: Fullnæging næst ekki við samfarir, svefnleysi. Taugakerfi; *algengar*: Höfuðverkur. *Sjaldgæfar*: Sundl, náladofi. *Mjög sjaldgæfar*: Svimi, skjálfti. Augu: *mjög sjaldgæfar*: Tárubólga, augnþurrkur, augnkvilli. Hjarta; *mjög sjaldgæfar*: Hraðtaktur. Æðar; *sjaldgæfar*: Mígreni, æðahnútar, háþrýstingur. *Mjög sjaldgæfar:* Bláæðabólga, æðakvilli, blóðnasir, aðsvif. Meltingarfæri; *algengar*: Ógleði. *Sjaldgæfar*: Kviðverkur, uppköst, meltingartruflanir, vindgangur, magabólga, niðurgangur. *Mjög sjaldgæfar*: Þaninn kviður, meltingarfærakvilli, meltingarfæri þanin, vélindisgapshaull, hvítsveppasýking í munni, harðlífi, munnþurrkur. Lifur og gall; *mjög sjaldgæfar:* Gallblöðruverkur, gallblöðrubólga. Húð og undirhúð; *sjaldgæfar:* Þrymlabólur, kláði, útbrot. *Mjög sjaldgæfar:* Þungunarfreknur, exem, hártap, þrymlabólulík húðbólga, húðþurrkur, þrymlaroði, óæskilegur hárvöxtur, húðvandamál, húðrákir (striae), snertihúðbólga, ljósnæm húðbólga, hnúður á húð. *Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum):* Regnbogaroðasótt. Stoðkerfi og stoðvefur; *sjaldgæfar:* Bakverkur, verkur í útlim, sinadráttur. Æxlunarfæri og brjóst; *algengar:* Verkur í brjóstum, millitíðablæðingar (óreglulegar blæðingar hætta venjulega við áframhaldandi meðferð), tíðateppa. *Sjaldgæfar:* Hvítsveppasýking í leggöngum, verkir í grindarholi, brjóstastækkun, belgmein í brjósti, blæðingar úr legi/leggöngum, útferð frá kynfærum, hitakóf, leggangabólga, tíðatruflanir, tíðaþrautir, tíðateppa, asatíðir, þurrkur í leggöngum, óeðlilegt strok úr leghálsi. *Mjög sjaldgæfar:* Sársauki við samfarir, skapa- og leggangabólga, blæðing eftir samfarir, millibleæðingar, belgmein í brjósti, ofholdgun brjósta, æxli í brjósti, leghálssepi, rýrnun legslímu, blöðrur á eggjastokkum, legstækkun. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað; *sjaldgæfar*: Þróttleysi, aukin svitamyndun, bjúgur (almennur, í útlimum, í andliti), peripheral edema, face edema. *Mjög sjaldgæfar:* Almenn vanlíðan. Rannsóknaniðurstöður; *sjaldgæfar:* Þyngdaraukning. *Mjög sjaldgæfar:* Þyngdartap. Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum hjá konum sem taka samsettar getnaðarvarnartöflur: Segarekskvillar í bláæðum. Segarekskvillar í slagæðum. Háþrýstingur. Æxli í lifur. Tilvist eða versnun einkenna, sem gætu tengst notkun samsettra getnaðarvarnartaflna án þess að það sé staðfest: Crohns sjúkdómur, sáraristilbólga, flogaveiki, mígreni, vöðvahnútar í legi, porfýría, rauðir úlfar, meðgöngublöðrubóla, rykkjadans (Sydenhams chorea), blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, gallsteinar, gallsteinamyndun, flogaveiki, mígreni, vöðvahnútar í legi, porfýría, rauðir úlfar, meðgöngublöðrubóla, rykkjadans (Sydenhams chorea), blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, gallstíflugula. Þungunarfreknur. Bráðar eða langvinnar truflanir á lifrarstarfsemi geta gert það að verkum að nauðsynlegt sé að hætta notkun samsettra getnaðarvarnartaflna þar til lifrargildin eru komin í eðlilegt horf. Hjá konum með arfgengan ofsabjúg geta utanaðkomandi estrógen valdið því að einkenni sjúkdómsins koma fram eða versna. Tíðni greiningar á brjóstakrabbameini eykst mjög lítillega hjá notendum getnaðarvarnartaflna. Þar sem brjóstakrabbamein er sjaldgæft hjá konum undir 40 ára að aldri er aukning á fjölda lítill miðað við heildaráhættuna á brjóstakrabbameini. Tengslin við samsettar getnaðarvarnartöflur eru óþekkt. **Ofskömmtun:** Eftirfarandi einkenni eru hugsanleg við ofskömmtun með virkum töflum: Ógleði, uppköst og smávægileg blæðing frá leggöngum hjá ungum stúlkum. Ekkert mótefni er þekkt og miða ber meðferð við einkennin hverju sinni. **Pakkningar og hámarksverð (14. apríl 2010):** 3x28 filmuhúðaðar töflur; 6.013 kr. **Afgreiðslutilhögun og greiðslupátttaka:** R, 0. **Markaðsleyfishafi:** Bayer AB, Box 606, SE-169 26 Solna, Svíþjóð. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 1. nóvember 2010. **Heimildir**: Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) febrúar 2011. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast hjá umboðsaðila á Íslandi, Icepharma hf. og á heimasíðu Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is.

Symbicort Turbuhaler SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS. Styttur texti.

AstraZeneca

Heiti lyfs og lyfjaform: Symbicort Turbuhaler, innöndunarduft. **Innihaldsefni:** Hver gefinn skammtur inniheldur: Budesonid 160 míkróg/skammt og formoterolfumarattvíhýdrar 4,5 míkróg/skammt.
Ábendingar: Astmi og langvinn lungnateppa.

Skammtar og lyfjagjöf: Astmi: Meðferðarnálgun með Symbicort er tvíþætt:
A. Viðhaldsmeðferð með Symbicort: Symbicort er notað sem regluleg viðhaldsmeðferð með stöku, skjótvirku berkjuvíkkandi lyfi sem bráðalyfi.
B. Viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum (reliever therapy) með Symbicort: Symbicort er notað sem regluleg viðhaldsmeðferð og eftir þörfum sem svörun við einkennum.
A. Viðhaldsmeðferð með Symbicort. *Ráðlagðir skammtar: Fullorðnir (18 ára og eldri):* 1-2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. Vera má að sumir sjúklingar þurfi að hámarki allt að 4 skammta til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. *Unglingar (12-17 ára):* 1-2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. *Börn (6 ára og eldri):* Lægri styrkleiki er fáanlegur fyrir börn 6-11 ára.
B. Viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum (reliever therapy) með Symbicort. Sjúklingar nota daglegan viðhaldsskammt af Symbicort og að auki Symbicort eftir þörfum sem svörun við einkennum. Ráðleggja á sjúklingum að hafa Symbicort ávallt meðferðis til notkunar sem bráðalyf. *Ráðlagðir skammtar:Fullorðnir (18 ára og eldri):* Ráðlagður viðhaldsskammtur er 2 skammtar til innöndunar á sólarhring, annað hvort sem einn skammtur til innöndunar að morgni og kvöldi eða 2 skammtar til innöndunar annað hvort að morgni eða kvöldi. Vera má að sumir sjúklingar þurfi 2 skammta til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring sem viðhaldsskammt. Sjúklingar eiga að nota 1 viðbótarskammt til innöndunar eftir þörfum sem svörun við einkennum. Ef einkenni hverfa ekki eftir nokkrar mínútur á að nota viðbótarskammt til innöndunar. Ekki má nota fleiri en 6 skammta til innöndunar í hvert skipti. Yfirleitt þarf heildarsólarhringsskammturinn ekki að vera stærri en 8 skammtar til innöndunar, þó má vera að þörf sé á að heildarsólarhringsskammtur sé allt að 12 skammtar til innöndunar í takmarkaðan tíma. Mæla á sterklega með að sjúklingar sem nota fleiri en 8 skammta á sólarhring leiti læknis. Endurmeta á meðferð þeirra og endurskoða viðhaldsmeðferðina. *Börn og unglingar yngri en 18 ára:* Ekki er mælt með notkun Symbicort viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum handa börnum og unglingum. ***Langvinn lungnateppa:*** *Fullorðnir:* 2 skammtar til innöndunar tvisvar sinnum á sólarhring. **Varnaðarorð og varúðarreglur:** Mælt er með að skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt og ekki ætti að hætta meðferð skyndilega. Ef sjúklingur telur að meðferð skili ekki viðunandi árangri eða notar meira en stærsta ráðlagðan skammt af Symbicort, skal hann leita læknis. Skyndileg og áframhaldandi versnun á stjórn astma eða langvinnrar lungnateppu getur verið lífshættuleg og brýnt er að meðferð sjúklingsins sé endurmetin. Í slíkum tilvikum skal hafa í huga þörf á aukinni meðferð með barksterum, t.d. með barksterum til inntöku til skamms tíma eða sýklalyfjameðferð ef sýking er til staðar. Ráðleggja á sjúklingum að hafa ávallt meðferðis innöndunarstauk til notkunar í bráðatilvikum, annað hvort Symbicort (fyrir sjúklinga með astma sem nota Symbicort sem viðhaldsmeðferð og meðferð eftir þörfum við einkennum) eða stakt, skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf (fyrir alla sjúklinga sem aðeins nota Symbicort til viðhaldsmeðferðar). Minna á sjúklinga að nota viðhaldsskammtinn af Symbicort eins og læknir hefur ávísað, einnig þegar einkenni eru ekki til staðar. Fyrirbyggjandi notkun Symbicort, t.d. fyrir áreynslu hefur ekki verið rannsökuð. Notkun Symbicort eftir þörfum við einkennum er ætlað sem svörun við astmaeinkennum en er ekki til reglulegrar fyrirbyggjandi notkunar t.d. fyrir áreynslu. Til slíkra nota skal hafa í huga notkun staks, skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs. Ekki á að hefja meðferð með Symbicort meðan á versnun stendur. Eins og við á um önnur lyf til innöndunar getur komið fram óvæntur berkjukrampi með auknum öndunarerfiðleikum strax eftir innöndun skammts. Þá skal hætta meðferð með Symbicort, endurmeta meðferðina og veita annars konar meðferð ef nauðsyn krefur. Almenn áhrif geta komið fram við notkun hvaða barkstera til innöndunar sem er, sérstaklega þegar stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Þessi áhrif koma miklu síður fram við meðferð til innöndunar heldur en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg almenn áhrif eru m.a. bæling nýrnahettna, seinkun á vexti hjá börnum og unglingum, minnkuð steinefnaþéttni í beinum, drer og gláka. Mælt er með að fylgst sé reglulega með hæð barna sem fá langvarandi meðferð með barksterum til innöndunar. Ef hægist á vexti á að endurmeta meðferðina með það að markmiði að minnka skammtinn af barkstera til innöndunar. Meta skal vandlega ávinning af barkstera meðferð á móti hugsanlegri hættu á vaxtarbælingu. Auk þess skal meta hvort vísa eigi sjúklingnum til barnalæknis sem er sérfræðingur í öndunarsjúkdómum. Takmarkaðar upplýsingar úr langtíma rannsóknum gefa til kynna að flest börn og unglingar sem fá meðferð með budesonidi til innöndunar muni að lokum ná eðlilegri hæð sinni (target height) við fullorðinsaldur. Samt sem áður hefur sést að lítillega og tímabundið getur hægt á vexti í upphafi (um það bil 1 cm). Þetta kemur venjulega fram á fyrsta ári meðferðar. Hafa skal í huga hugsanleg áhrif á beinþéttni sérstaklega hjá sjúklingum sem nota stóra skammta í langan tíma og sem hafa aðra áhættuþætti fyrir beinþynningu. Langtíma rannsóknir á áhrifum budesonids til innöndunar hjá börnum sem fengu að meðaltali 400 míkrógrömm (afmældur skammtur) á sólarhring hafa ekki bent til neinna marktækra áhrifa á steinefnaþéttni beina. Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif Symbicort í stærri skömmtum. Ef minnsta ástæða er til að ætla að starfsemi nýrnahettna sé skert eftir fyrri meðferðir með stera til inntöku, skal gæta varúðar þegar skipt er í meðferð með Symbicort. Ávinningur meðferðar með budesonidi til innöndunar lágmarkar venjulega þörf á sterum til inntöku, en hjá sjúklingum sem eru að hætta að nota stera til inntöku getur hættan á skertri starfsemi nýrnahettna varað í töluverðan tíma. Sjúklingar sem áður hafa þurft á stórum skömmtum af barksterum í bráðatilvikum að halda eða fá meðferð með stórum skömmtum af barksterum til innöndunar til langs tíma geta einnig verið í hættu. Hafa á í huga hugsanlega þörf á viðbótarmeðferð með barksterum til inntöku á álagstímum og í kringum fyrirfram ákveðnar skurðaðgerðir. Til þess að lágmarka hættu á candidasýkingu í munnkoki á að leiðbeina sjúklingum um að skola munn með vatni eftir innöndun viðhaldsskammtsins. Ef þruska í munnkoki kemur fram eiga sjúklingar einnig að skola munninn með vatni eftir skammta til innöndunar eftir þörfum. Forðast á samhliða notkun með itraconazoli og ritonaviri eða öðrum öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir). Ef það er ekki mögulegt ætti tími á milli þess sem lyfin eru notuð að vera eins langur og unnt er. Hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla er ekki mælt með notkun Symbicort sem viðhaldsmeðferðar og meðferðar eftir þörfum við einkennum. Gæta skal varúðar við notkun Symbicort handa sjúklingum með skjaldvakaóhóf, krómfíklaæxli (phaeochromocytoma), sykursýki, ómeðhöndlaða blóðkalíumlækkun, ofvaxtarhjartavöðvakvilla með teppu, sjálfvakta neðanósæðarþröng (idiopathic subvalvular aortic stenosis), alvarlegan háþrýsting, slagæðagúlp eða aðra alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, eins og blóðþurrðarhjartasjúkdóm, hraðsláttartruflanir eða alvarlega hjartabilun. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með lengingu á QTc-bili. Formoterol getur valdið lengingu á QTc-bili. Endurmeta skal þörf og skammta af barksterum til innöndunar hjá sjúklingum með virka eða óvirka lungnaberkla, sveppa- eða veirusýkingar í öndunarvegum.Hætta á alvarlegri blóðkalíumlækkun er hugsanleg eftir stóra skammta af beta2-örvum. Samhliða meðferð með beta2-örvum og lyfjum sem geta valdið blóðkalíumlækkun eða auka áhrif blóðkalíumlækkunar t.d. xantín-afleiður, sterar og þvagræsilyf geta aukið hugsanleg blóðkalíumlækkandi áhrif beta2-örva. Mælt er með að sérstakrar varúðar sé gætt við óstöðugan astma þegar notkun skjótvirks berkjuvíkkandi lyfs er breytileg, við bráðan alvarlegan astma þar sem súrefnisskortur getur aukið hættuna og í öðrum tilvikum þegar líkur á aukaverkunum vegna blóðkalíumlækkunar eru auknar. Mælt er með eftirliti með kalíumgildum í sermi við þessar kringumstæður. Eins og við á um alla beta2-örva, ætti að hafa í huga að auka tíðni blóðsykursmælinga hjá sykursjúkum. Symbicort Turbuhaler inniheldur mjólkursykur (<1 mg/innöndun). Þetta magn hefur venjulega ekki vandamál í för með sér hjá einstaklingum með mjólkursykursóþol. Maí 2008.

SMART
Symbicort

Pakkningar og verð: Symbicort Turbuhaler: Innöndunarduft 160/4,5 míkrógrömm/innöndun, 120 skammtar: 13.183 kr.; 360 skammtar (3x120): 36.149 kr. **Afgreiðslumáti: R. Greiðsluþátttaka: 0.** Febrúar 2011.

Handhafi markaðsleyfis: AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmörk. **Umboð á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, Garðabæ. ***Nánari upplýsingar er að finna í Sérlyfjaskrá, www.serlyfjaskra.is.***

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 (kreatínínúthreinsun 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, E **Pakkningar og verð:** 1. febrúar. 2010, 30 stk. 5.866 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

Duac hlaup: 1 g af hlaupi inniheldur: 10 mg clindamycin sem clindamycin fosfat. 50 mg vatnsfrítt benzoyl peroxíð sem hýdrerað benzoyl peroxíð. **Ábendingar:** Vægar til miðlungs svæsnar gelgjubólur, sérstaklega með bólgu og sáramyndun. **Skammtar og lyfjagjöf:** Til notkunar á húð. Aðeins til útvortis notkunar. Fullorðnir og unglingar: *Duac hlaup á aðeins að nota einu sinni á dag þ.e. á kvöldin á bólusvæðið.* Þvoið fyrst vandlega svæðið með bólunum, skolið með volgu vatni og þerrið varlega. *Börn:* Endanleg ákvörðun um öryggi og árangur liggja ekki fyrir þar sem gelgjubólur eru ákaflega sjaldgæfar hjá ókynþroska börnum (undir 12 ára). *Aldraðir:* Engar sérstakar leiðbeiningar. **Frábendingar:** Duac hlaup skal ekki nota hjá einstaklingum sem hafa þekkt ofnæmi gegn: *Clindamycini Lincomycini - Benzoyl peroxíði - Einhverju af hjálparefnum lyfsins.* **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Varast ber að hlaupið komi í snertingu við munn, augu, slímhimnur og húð með opin sár eða exem. Notist með varúð á viðkvæm húðsvæði. Ef hlaupið kemst af slysni í snertingu við augu, gætið þess þá að skola augun vel með nægilegu vatni. Duac hlaup skal nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um Crohnssjúkdóm (regional enteritis) eða sáraristilbólgu eða sögu um sýklalyfjatengda ristilbólgu. Einnig ætti að nota lyfið með varúð hjásjúklingum með ójafnvægi í húð því hjá þeim getur orðið vart frekari húðþurrks. Dregið skal úr tíðni meðhöndlunar ef mikilla óþæginda eða húðþurrks verður vart. Ef upp kemur langvarandi eða öflugur niðurgangur hjá sjúklingnum eða kviðkrampi, skal meðhöndlun með Duac hlaupi hætt þegar í stað þar sem einkennin gætu bent til sýklafjatengdrar ristilbólgu. Beita skal viðeigandi sjúkdómsgreiningu, svo sem greiningu á *Clostridium difficiale* og toxínum, og ef nauðsynlegt er gera ristilspeglun og íhuga meðferðir á ristilbólgu. Lyfið getur aflitað hár og litaða vefnaðarvöru. Mælt er með því að sólböð og notkun sólarlampa sé í lágmarki. Upplýsa skal sjúklinga um að í sumum tilfellum þarf 4-6 vikna meðhöndlun áður en bati kemur fram. Krossónæmi getur komið fram við önnur sýklalyf eins og lincomycin og erýtrómycin þegar einlyfjasýklalyfjameðferð er beitt. Hafa skal í huga hve mikil sýklalyfjanotkun er á hverju landsvæði fyrir sig og almenn tíðni ónæmis. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Varúðar skal gætt ef samtímis eru notuð önnur sýklalyf á húð, lyfjasápur og húðhreinsiefni, sápur og snyrtivörur sem hafa sterka þurrkandi verkun og efni með háu alkohólinnihaldi og/eða herpandi efni ætti að nota með varúð, þar sem slíkt getur einnig aukið hættuna á ertingu. Forðast skal að nota samtímis Duac hlaup og útvortis húðlyf sem innihalda A vítamín afleiður. Hugsanleg samverkun er milli clindamycins og gentamycins. **Meðganga og brjóstagjöf:** Ekki eru til fullgildar rannsóknir á notkun á Duac hlaupi hjá þunguðum konum.Dýratilraunir á æxlun/þroska hafa ekki verið framkvæmdar með Duac hlaupi eðabenzoyl peroxíði. Niðurstöður úr takmörkuðum fjölda þungana þar sem konan var útsett fyrir clindamycini á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar hafa ekki sýnt fram á nein skaðleg áhrif á meðgönguna eða fóstrið/nýfætt barn. Æxlunarrannsóknir á rottum og músum þar sem gefnir hafa verið skammtar bæði undir húð og um munn hafa ekki sýnt fram ásketta frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur af völdum clindamycins. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Duac hlaups á Meðgöngu. Því skal eingöngu ávísa þunguðum konum Duac hlaup eftir að læknirinn hefur metið vandlega áhættu/kosti. **Konur á barneignaraldri:** Notkun er ekki frábending hjá konum á barneignaraldri sem nota fullnægjandi getnaðarvarnir. Hinsvegar skal, vegna skorts á klínískum rannsóknum hjá þunguðum konum nota Duac hlaup með varúð þegar fullnægjandi getnaðarvarnir eru ekki notaðar. **Brjóstagjöf:** Engar hömlur eru á notkun benoxyl peroxíðs meðan á brjóstagjöf stendur. Það er ekki vitað hvort clindamycin skilst út í brjóstamjólk þegar að Duac hlaup er notað, en það hefur verið sýnt fram á útskilnað á clindamycini í brjóstamjólk þegar efnið er gefið í inntöku og í formi stungulyfs. Þess vegna er ekki mælt með meðhöndlun mæðra sem eru með börn á brjósti. **Aukaverkanir:** Duac hlaup getur valdið roða, flögnun þurrki og kláða á meðhöndlunar Stað. Örsjaldan hefur komið fram náladofi og versnandi gelgjubólur og staðbundin. Þessi staðbundnu áhrif eru venjulega væg eða miðlungs. Skráð tíðni í klínískum rannsóknum eru: *Mjög algengar(>1/10):* Roði, flögnun, húðþurrkur. *Algengar(>1/100,<1/10):* Brunatilfinning, kláði. *Sjaldgæfar (>1/1000,<1/100):* Náladofi, versnandi gelgjubólur. Reynsla eftir markaðssetningu hefur sýnt fram á mikið lægri tíðni en ofangreint. Hjá fáeinum næmum einstaklingum hafa komið fram einöngruð tilfelli á sýndarhimnuristilbólgu eða niðurgangi vegna annarrar útvortis meðhöndlunar með clindamycini. Líkur á slíku með Duac hlaupi eru mjög litlar þar sem frásog í gegnum húð á clindamycini eru hverfandi. Með langtímanotkun á Duac hlaupi getur myndast ónæmi. **Lyfhrif:** Clindamycin er lincosamíð sýklalyf sem hefur bakteríuheftandi áhrif gegn Gram-jákvæðum loftsæknum bakteríum og miklum fjölda loftfælinna baktería. Lincosamíð eins og clindamycin binst 23S undireiningu bakteríuríbósóma og hemur fyrstu stig próteinframleiðslu. Clindamycin hefur aðallega bakteríuheftandi áhrif en við hærri styrk er efnið einnig bakteríudrepandi hjá næmum stofnum. Jafnvel þótt clindamycin fosfat sé óvirkt *in vitro* þá umbreytist það fljótt með vatnsrofi yfir í bakteríuheftandi efnið clindamycin. Sýnt hefur verið fram á nægja virkni clindamycins í filapenslum bólusjúklinga gegn flestum *Propionibacterium acnes* stofnum. *In vitro* hemur clindamycin alla *Propionibacterium acnes* stofna þar sem lágmarksheftistyrkur er 0,4míkróg/ml. Fríar fitusýrur á yfirborði húðarinnar lækkuðu frá ca. 14% niður í 2% eftir að clindamycin hafði verið borið á húðina. Benzoyl peroxíð hefur væga hyrnisleysandi verkun á filapensla á öllum stigum. Benzoyl peroxíð er oxunarefni með bakteríudrepandi áhrif gegn *Propionibacterium acnes*, bakteríumum sem hvetja til myndunar gelgjubóla. Aukþessa heftir efnið fitumyndun (sebostatic) og dregur þannig úr fitumyndun sem er samfara gelgjubólum. Duac hlaup hefur bæði væga hyrnisleysandi verkun og bakteríudrepandi áhrif og verkar sérstaklega gegn gelgjubólum sem í er bólga, bæði í vægum og miðlungssvæsnum tilfellum. Tíðni áunnins ónæmis getur verið mismunandi hvað varðar landfræðilega legu og tíma fyrir valdar tegundir. Staðbundnar upplýsingar um ónæmi er því mjög æskileg sérstaklega þegar meðhöndla skal alvarlegar sýkingar. Með því að benzoyl peroxíð er til staðar dregur það úr hættunni að fram komi örverur sem eru ónæmar fyrir clindamycini. Það að hafa bæði virku efnin til staðar í einu lyfi erþægilegra og tryggir meðferðarfylgni sjú klingsins. Í fimm slembuðum tvíblindum klínískum rannsóknum hjá 1318 sjúklingum bæði með og án bólgu í gelgjubólunum, 396 notuðu Duac,396 notuðu benzoyl peroxíð, 349 notuðu clindamycin og 177 notuðu aðeins burðarefni. Meðhöndlunin var einu sinni á dag í 11 vikur, sjúklingarnir voru metnir eftir 2,5,8 og 11 vikur. Bati hvað varðaði fjölda gelgjubóla í öllum 5 rannsóknunum (bæði með og án bólgu) var mun betri með Duac hlaupi heldur en hjá clindamycini eða burðarefnum. Prósentulegur bati var betri hjá Duac hlaupi heldur en hjá benzoyl peroxíði en sá munur var ekki tölfræðilega marktækur milli einstakra rannsókna. Gegn gelgjuskeiðsbólum með bólgu var Duac hlaup mun betra heldur en clindamycin í fjórum af fimm rannsóknum og betra heldur en benzoyl peroxíð í þremur af fimm rannsóknum. Gegn gelgjubólum án bólgu var Duac hlaup mun betra heldur en clindamycin í fjórum af fimm rannsóknum. Almennt hvað varðar gelgjuskeiðsbólur án bólgu þá voru rannsóknarniðurstöður Duac hlaupi í vil þegar samanburður var gerður við benzoyl peroxíð, jafnvel þótt tölfræðilegur munur hafi aðeins verið í einni rannsókn. Niðurstaða í þremur af fimm rannsóknum var að Duac hlaup gaf mun betri árangur heldur en þegar benzoyl peroxíð eða clindamycin eru notuð ein sér. **Lyfjahvörf:** Í rannsóknum á hámarks frásogi frá húð var meðalplasmastyrkur clindamycins við notkun á Duac hlaupi í fjórar vikur í algjöru lámarki (0,043% af gefnum skammti). Benzoyl peroxíð hafði engin áhrif á frásog clindamycins um húð. Ísótópa merkingar hafa sýnt fram á að frásog á benzoyl peroxíði í gegnum húð á sér aðeins stað eftir umbrot í benzóesýru. Benzóesýra umbrotnar að mestu leyti og myndar hippursýru sem skilst síðan út um nýru. **Forklínískar upplýsingar:** *Duac hlaup:* Endurteknar eiturefnafræðilegar tilraunir me Duac hlaup hjá tveimur tegundum í allt að 90 daga sýndu ekki fram á eiturefnafræðileg áhrif nema hvað varðar minniháttar staðbundin óþægindi. Augnpróf sýndi fram á að Duac hlaup olli einnig aðeins minniháttar staðbundnum óþægindum. Engar aðrar forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar nema fyrir benzoyl peroxíð og clindamycin sitt í hvoru lagi. *Benzoyl peroxíð:* Dýratilraunir á eituráhrifum hafa sýnt fram á að efnið þolist vel þegar það er borið á húð. Jafnvel þó sýnt hafi verið fram á að stórir skammtaraf benzoyl peroxíði hvetji til niðurbrots á DNA keðjum benda niðurstöður úr rannsóknum á stökkbreytingum,krabbameinsmyndun og rannsóknir á krabbameinsmyndun með ljóshvata (photo co-carcinogenicity study) að benzoyl peroxíð sé hvorki krabbameinsvaldandi né ljóskrabbameinsmyndandi (photocarcinogen). Engar upplýsingar um eituráhrif á æxlun eru til. *Clindamycin: In-vitro* og *in-vivo* rannsóknir hafa ekki sýnt fram á stökkbreytingar með notkun clindamycins. Engar langtíma dýratilraunir hafa verið gerðar til að rannsaka hættu á æxlismyndun með notkun á clindamycini. Hinsvegar hafa hefðbundnar forklínískar rannsóknir hvorki sýnt fram á eituráhrif, né eituráhrif á æxlun, með einstökum skömmtum eða með endurteknum skömmtum. **Geymsluþol:** Geymsluþol samkvæmt fyrningardagsetningu fullunninnar vöru 18 mánuðir. Geymsluþol eftir afhendingu til sjúklings 2 mánuðir. **Sérstakar varúðarreglur við geymslu:** Geymið við 2-8 °C. Frystið ekki.
Geymsluskilyrði eftir afhendingu til sjúklings: Geymið ekki við hitastig hærra en 25°C . LEO Pharma A/S.
Pakkningar og verð (október 2009): Hlaup 25 g kr. 3.933,-. Afgreiðslutilhögun R. Greiðsluþátttaka 0.
Umboð á Íslandi: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ.

Duac®
bensoylperoxid 5% / klindamycin 1%



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

H. Þorgils Sigurðsson
heilsugæslulæknir á Akureyri
hths@simnet.is

Smyrill (*Falco columbarius*) með bráð sína. Er lítill, flugfimur ránfugl af fálkaætt. (Mynd tekin í Eyjafirði í ágúst 2009.)

Fálki (*Falco rusticalus*) á hraunnibbu. Er stór, glæsilegur ránfugl og stærstur fugla af fálkaætt. (Mynd tekin 2008.)



Tæknilegar upplýsingar: Canon EOS 5D, linsa 500 mm.

Skoða má fleiri myndir á www.flickr.com/photos/thorgils/



Með fullri reisn



Sildenafil Actavis – 50 og 100 mg

– Við ristruflunum

Sérlyfjatexti á bls.192

actavis
hagur í heilsu


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
prolia®
denosumab
STYRKIR BARÁTTUNA GEGN BEINBROTUM
Sérlyfjatexti á bls. 201