Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL



www.laeknabladid.is

10/2012

98. árgangur: 505-568

Einu sinni á dag

Seroquel Prolong®

quetiapine *forðatöflur*
50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg & 400mg



AstraZeneca

Sérlyfjatexti á bls. 561



Þórður Þórkelsson, Jón Steinar Jónsson og Helgi Júlíus Óskarsson léku á als oddi.

Tónelskir læknar á Rosenberg

Efnt var til tónleika á Café Rosenberg mánudagskvöldið 10. september þar sem fram komu læknar og fluttu frumsamda tónlist í bland við lög eftir aðra. Fyrstur steig á svið söngoktett Jóns Steinars Jónssonar, skipaður félögum hans úr karlakórnum Fóstbræðrum. Þá kom fram Þórður Þórkelsson og síðan jasshljómsveit Guðlaugar Þórsdóttur ásamt Ingólfi Kristjánssyni og Bolla Þórssyni. Næstur var Ragnar Danielsen og í kjölfarið fylgdi tríó þeirra Jóns Steinars, Þórðar Þórkelssonar og Helga Júlíusar Óskarssonar. Helgi kom síðan fram einn en á eftir honum steig Haukur Heiðar Hauksson úr Diktu á sviðið og flutti frumsamin lög. Michael Clausen rak síðan smiðshöggið á dagskrána er hann kom fram ásamt hljómsveit.

Að sögn Helga Júlíusar Óskarsson er skipulagði dagskrána er þegar búið að ákveða að gamanið verði endurtekið þann 24. janúar 2013 á Læknadögum en þó með öðrum flytjendum úr læknastétt. Framboðið á tónlistarmönnum úr röðum lækna mun slíkt að auðvelt væri að fylla dagskrá þriðja kvöldsins án þess að til endurtekninga þurfi að koma, segir Helgi.

LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS

Myndirnar á forsíðu eru úr röð verka eftir unga listakonu, **Önnu Hrund Másdóttur** (f. 1981), sem lærði hér á landi í Listaháskólanum. Um er að ræða ljósmyndir sem virðast sýna einhvers konar abstraktmálverk eða skúlptúr þar sem litir flæða frjálslega innan sama endurtekna formsins. Þegar betur er að gáð og heiti verkanna liggur fyrir, rennur upp fyrir manni ljós: **Eyrnatappar (fyrir Roni Horn)**, 2010. Hvert verk er 50 x 70 cm að stærð. Athygli manns er beint að hversdagslegum hlut frá óvæntum sjónarhóli. Það er leikur í þessum verkum Önnu Hrundar því þau eru litaglöð og falleg og það er óvenjulegt að sjá nauðaómerkilegri fjöldaframleiðslu gert svo hátt undir höfði. Hún lét sér ekki nægja að ljósmynda eyrnatappana, heldur vann með þá á ýmsan hátt í töluverðan tíma; raðaði þeim, flokkaði, teiknaði, málaði, gerði eftirmyndir í postulín og leir og margt fleira. Þegar þessir kunnuglegu brúkshlutir eru myndaðir og sýndir stórir, vekja þeir furðu og virka hálfframandi. Hugurinn tekur á rás og maður veitir því til dæmis athygli að verkfæri sem hefur þá virkni að útiloka hljóð er gert myndrænt - einu skynfæri er gert hærra undir höfði en öðru. Leikurinn nær lengra því verkin eru sett fram sem núningur og andsvar við listasögunni. Anna Hrund tileinkar verkið bandarísku listakonunni Roni Horn sem hefur vanið komir sínar til Íslands undanfarna áratugi. Mörg verka hennar eru unnin hér á landi, meðal annars ljósmyndir hennar af uppstoppuðum fuglum. Hún tekur mynd aftan á fuglshöfuð þannig að við fyrstu sýn er ekki augljóst af hverju myndin er. Strýtulaga form í ýmsum litum teygir sig upp myndflötinn við hvítan bakgrunn. Verkin eru án titils þannig að maður þarf dálítinn tíma til að átta sig á að þetta eru fjaðrir og hamur fugla. Anna Hrund tekur nærmynd af ósköp venjulegum eyrnatöppum úr litríku frauðplasti og stækkar myndina þannig að tapparnir minna óneitanlega mjög á fyrrnefndar fuglamyndir Horn. Í verkum listakvennanna er beitt sömu aðferð til þess að villa um fyrir áhorfandanum og vekja hann til umhugsunar um hvað hann er að horfa á.



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
Gylfi Óskarsson
Hannes Hrafnkelsson
Sigurbergur Kárason
Tómas Guðbjartsson
Þórdís Jóna Hrafnkelsdóttir
Þórunn Jónsdóttir

Tölfræðilegur ráðgjafi
Thor Aspelund

Ritstjórnarfulltrúi
Védís Skarphéðinsdóttir
vedis@lis.is

Blaðamaður og ljósmyndari
Hávar Sigurjónsson
havar@lis.is

Auglýsingastjóri og ritari
Dögg Árnadóttir
dogg@lis.is

Umbrot
Sævar Guðbjörnsson
saevar@lis.is

Upplag
1700

Áskrift
10.900,- m. vsk.
Lausasala
1090,- 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

LEIÐARAR



511

Margrét Leósdóttir

Fiskneysla og forvarnir

Evrópsku hjartasamtökin mæla með því fólk borði fisk tvisvar í viku til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma.



513

Sigurður Páll Pálsson

Til umhugsunar eftir dóm Breiviks

Hvernig hefði verið tekið á Breivik-málinu fyrir íslenskum dómstólum? Nýlegur dómur sýnir mun á íslensku sakamálaréttarfari og norsku.

FRÆÐIGREINAR

515

Atli Arnarson, Ólöf Guðný Geirsdóttir, Alfons Ramel, Pálmi V. Jónsson, Laufey Steingrímsdóttir, Inga Þórsdóttir

Fæðuvenjur og fylgni við blóðþrýsting meðal eldri Íslendinga

Niðurstöður benda til þess að neysla á lýsi sé tengd lægri blóðþrýstingi hjá eldra fólks og hafi á þann hátt jákvæð áhrif á heilsufar. Stór hluti þátttakenda var í áhættuhópi vegna skorts á D-vítamíni, B6-vítamíni, joði og járni.

523

Rebekka Guðrún Rúnarsdóttir, Guðlaug Þorsteinsdóttir, Ólafur Skúli Indriðason, Gunnar Sigurðsson

Beinþéttni ungra kvenna með sögu um lystarstol

Tengsl beinþéttni og líkamsþyngdar virðast vera samtvinnaður ferill og bendir til þess að ungar konur undir kjörþyngd fái frekar lægri hámarksbeinmassa og þrói beinþynningu frekar en kynsystur í eðlilegum holdum.

531

Þorkell Jóhannesson, Jakob Kristinsson, Guðlaug Þórsdóttir, Jón Snædal

Serúlóplasmín og járn. Tengsl við Alzheimersjúkdóm og Parkinsonsjúkdóm

Skyldleikatengsl Parkinsonsjúklinga eru mikil, meðal annars samkvæmt íslenskri rannsókn. Því er mikilvægt að kanna hvort og hvernig breytingar á Cp-geni kunna að tengjast þessu erfðamynstri.

AÐALFUNDUR LÆKNAFÉLAGS ÍSLANDS

haldinn á Hótel KEA, Akureyri
18. og 19. október 2012

UMFJÖLLUN OG GREINAR



540

Góður árangur af rannsóknum á brjóstakrabbameini – segir Helga Ögmundsdóttir

Hávar Sigurjónsson

„Erlendir vísindamenn eru áhugasamir um samstarf við okkur. Það er ánægjulegt að klínískum rannsóknum á árangri meðhöndlunar sjúkdómsins fjölgar. Samspil fræðilegra rannsókna og klínískra verður betra og styrkir hvorttveggja."





542

„Stefnum fram af bjargbrúninni"

Hávar Sigurjónsson

Á fundi LR og FAL var læknum heitt í hamsi.
Einn fundarmanna orðaði afstöðu sína svo: „Það er gott að búa í Noregi."

546

Mannúðlegar geðlækningar og lúsaflekkusótt – úr norska læknablaðinu

Hávar Sigurjónsson

Á síðasta ári birtust tvær greinar í norska læknablaðinu sem byggjast á sögu geðlækninga hérlendis og á Íslendingasögunum


Beitetiri psykiatri på Island

544

Líffærafræðitími veturinn 1944

Þorkell Jóhannesson, Tryggvi Ásmundsson

Ljósmynd frá hernámsárunum



550

Heilsa kvenna í víðu samhengi

- Hávar Sigurjónsson ræðir við ritstjóra nýrrar bókar

Ritstjórarnir Herdís Sveinsdóttir og Helga Gottfreðsdóttir segja útgáfuna tengda aldarafmæli Háskóla Íslands.

545

Brautryðjandi í sykursýkisrannsóknum fær Jahre-verðlaunin

Sigurður Ingvarsson

Leif Groop prófessor við háskólann í Lundi hlýtur verðlaunin í ár

ÚR PENNA STJÓRNARMANNA LÍ



539

Rólegt yfir samningamálum

Steinn Jónsson

Engar raunverulegar samningaviðræður hafa átt sér stað milli Læknafélags Reykjavíkur og Sjúkratryggingastofnunar þótt í lögum segi að endurgreiðsluheimild sé tímabundin, en hún hefur framlengd í þrígang og gildir nú til loka júní 2013.

LYFJASPURNINGIN

553

Geta milliverkanir lyfja leitt til lengingar á QT-bili?

Elín I. Jacobsen, Einar S. Björnsson



566

Frá Félagi íslenskra lyflækna. Lyflækningar á krossgötum

Runólfur Pálsson

Félagið var stofnað árið 1946 og verkefnin eru sem fyrr greining og meðferð bráðra og langvinnra sjúkdóma fullorðinna.

Avamys - vetur, sumar, vor og haust

Avamys™
flútíkasónfúróat

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

Það eru ekki eingöngu þeir sem eru með árstíðabund ofnæmiskvef sem þjást a einkennum frá nefi sem augum. Helmingur þeirra sem er með langvinnar ofnæmisbólgur í nefi finnur einnig fyrir einkennum frá augu allt árið um kring – vetur, sumar, vor og haust.[1]

Avamys nefúðasterinn dreg úr ofnæmisein-kennum þeirra se eru með langvinn ofnæmisbólgur í n og hefur einnig jákvæð áhrif á einkenni frá augum.*[2-4].





gsk GlaxoSmithKline

Sérlyfjatexti á bls. 558

Fiskneysla og forvarnir

Margrét Leósdóttir

hjarta- og lyflæknir við hjartadeild Háskólasjúkrahússins á Skáni, Malmö, Svíþjóð



Margret.Leosdottir@med.lu.se

Nytsemi ómega-3 fitusýra hefur verið töluvert í umræðunni síðustu misserin. Nýlega var birt stór safngreining (meta-analysis) 20 tvíblindra slembirannsókna með nærri 70.000 þátttakendum þar sem áhrif ómega-3 neyslu á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma var skoðuð.[1] Í yfirgnæfandi meirihluta rannsóknanna var um ómega-3 fæðubótarefni að ræða. Niðurstöður greiningarinnar sýndu engin verndandi áhrif af ómega-3 fæðubótarefnum, hvorki á dánartíðni né nýgengi hjarta- og æðasjúkdóma. Staðfesting á gagnsemi fiskneyslu er hins vegar vísindalega mun sterkari en ómega-3 fæðubótarefna. Í nýendurskoðuðum ráðleggingum Evrópsku hjartasamtakanna er sem fyrr mælt með að borða fisk að minnsta kosti tvisvar í viku til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma.[2]

Fiskur og lýsi hafa gegnum aldirnar verið mikilvægur þáttur í mataræði Íslendinga. Margir hafa leitt líkur að því að neysla þessara matvæla sé að minnsta kosti að hluta til ástæða þess að tíðni hjarta- og æðasjúkdóma hér á landi er tiltölulega lág miðað við mörg grannlanda okkar. Þó ekki skorti tröllatrúna á íslenska lýsinu eru áhrif þess á hjarta- og æðasjúkdóma lítið þekkt í vísindalegu samhengi. Flestar rannsóknir sem gerðar hafa verið eru annaðhvort dýratilraunir eða rannsóknir þar sem líffeðlisfræðilegir staðgengilsendapunktar eru notaðir, svo sem mælikvarðar á bólgu, fitusýrusamsetning í frumuhimnum eða viðloðunarhæfni blóðflagna. Þess vegna ber að fagna að í þessu tölublaði *Læknablaðsins* birta Atli Arnarson og meðhöfundar grein um tengsl lýsisneyslu og blóðþrýstings í stóru úrtaki eldri Íslendinga. Niðurstöðurnar sýna að lýsisneysla tengist lægri blóðþrýstingi og má þannig álykta að hún hafi jákvæð áhrif á heilsu.

Því miður hefur hinni íslensku hefð fyrir ríkulegri fisk- og lýsisneyslu hnignað með nýjum kynslóðum. Könnun á mataræði Íslendinga 2010-2011 sýndi, eins og könnunin þar á undan frá 2002, að fiskneysla meðal ungs fólks (18-30 ára) er lítil, eða helmingi minni en í elsta aldurshópnum (61-80 ára) miðað við magn (grömm) á dag.[3] Samkvæmt könnuninni borðuðu 41% ungra karla og 45% ungra kvenna fisk einungis einu sinni í viku, sjaldnar eða aldrei, meðan samsvarandi hlutföll í elsta aldurshópnum voru 16% og 10%. Fiskneyslan á Íslandi er ívið meiri en í nágrannalandi okkar Svíþjóð, þar sem könnun á mataræði var einnig gerð 2010-2011.[4] Munurinn skýrist af meiri neyslu í eldri aldurshópunum hérlendis en enginn munur var á fiskneyslu ungs fólks á Íslandi og í Svíþjóð. Sérstaða Íslands hvað varðar ríkulega fiskneyslu virðist því vera að hverfa með komandi kynslóðum. Gleðilegt er að lýsisneysla á Íslandi hefur aukist frá síðustu könnun. Munurinn á lýsisneyslu ungra og gamalla er þó enn meiri en á fiskneyslunni, en ungir einstaklingar taka einungis þriðjung af því magni lýsis sem eldra fólkið tekur (g/dag). Lítil neysla á fiski og lýsi meðal ungs fólks er áhyggjuefni, í samfélagi þar sem offita og hreyfingarleysi eru einnig stór vandamál.

Fyrsta og annars stigs forvarnir eru áhrifaríkasta leiðin til að lækka dánartíðni hjarta- og æðasjúkdóma.[5] Heilbrigðisþjónusta á að snúast jafn mikið um að fyrirbyggja eins og að meðhöndla sjúkdóma. Slíkt sparar peninga, þjáningar og líf til langs tíma. Niðurskurður í heilbrigðisþjónustu hefur skiljanlega þær afleiðingar að lækningu sjúkra er forgangsraðað fram yfir að viðhalda heilbrigði fríska eða minnka líkur á að þeir sem hafa náð sér eftir áföll veikist á ný. Lokun göngudeildar kransæðasjúklinga á Landspítala er dæmigerð fyrir þessa forgangsröðun, en það er mun „auðveldara" að skera burt slíka þjónustu en til dæmis að hætta að gera kransæðavíkkanir hjá þeim sem fá bráða kransæðastíflu, þó svo rannsóknir hafi sýnt fram á að hið fyrrnefnda er mun áhrifaríkari leið til að bjarga mannslífum til langs tíma.[5] Læknar gegna stóru hlutverki í forvarnarstarfi, ekki síst þegar kemur að því að miðla upplýsingum til almennings og stjórnvalda og hafa þannig áhrif á stefnumótun og ákvarðanatöku um forgangsröðun í heilbrigðiskerfinu. Ég hvet íslenska lækna til að gleyma því ekki að axla þessa mikilvægu ábyrgð á niðurskurðartímum.

Heimildir

1. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 308: 1024-33.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
3. Þorgeirsdóttir H, Valgeirsdóttir H, Gunnarsdóttir I, Gísladóttir E, Gunnarsdóttir BE, Inga Þórsdóttir I, et al. Hvað borða Íslendingar? Könnun á mataræði Íslendinga 2010-2011. Embætti landlæknis, Matvælastofnun og rannsóknastofa í næringarfræði við Háskóla Íslands og Landspítala-háskólasjúkrahús, Reykjavík, Ísland, 2011.
4. Svenska Livsmedelsverket. Riksmaten – vuxna 2010-2011. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Livsmedelsverket, Uppsala, Sverige, 2012.
5. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. PLoS One 2010; 5: e13957.

Fish consumption and cardiovascular disease prevention

Margrét Leósdóttir, PhD, cardiologist at the Department of Coronary Heart Disease, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden



Gott að geta verið aftur eins og áður

Cialis er tekið einu sinni á dag eða eftir þörfum.
Aukið frelsi og tækifæri til að grípa augnablikið.

Cialis™
tadalafil

Sérlyfjatexti á bls. 563

Eli Lilly - Umboðsaðili á Íslandi Icepharma - Lynghálsi 13 - 110 Reykjavík - Sími 540 8000

Lilly

Til umhugsunar eftir dóm Breiviks

Sigurður Páll Pálsson

yfirlæknir réttar- og öryggisdeilda Landspítala



sigpp@landspitali.is

Í fyrra framdi karlmaður fjöldamorð í Noregi. Eftir atburðinn hófst fjölmiðlaumræða um geðhag mannsins. Noregur er frændþjóð okkar, manndráp eru þar sjaldgæf, eða 1,6/100.000 á ári (meðaltal áranna 2000-2009). Það er svipað og hér á sama tímabili (0,8/100.000/ár). Nýgengi sjálfsvíga er einnig sambærilegt, nú 11/100.000 á ári í Noregi (2000-2009) en 11,8 á sömu mælistiku á Íslandi á sama tímabili. Fjöldi rúma á réttargeðdeildum og almennum geðdeildum er helmingi meiri þar en hér.

Í Noregi er læknisfræðilegt mat lagt til grundvallar ákvörðun dómstóla um sakhæfi. Hugtakið sturlun (*psykose*) hefur lykilþýðingu í norsku hegningarlögunum, því sturluðum manni skal ekki refsað. Sé niðurstaða sérfræðinga sú að ákærði sé haldinn geðveiki eða alvarlegum andlegum annmarka er hefð fyrir því að dómstólar byggi á því áliti. Hvorki sérfræðingar né dómstólar hafa þurft að huga að orsakatengslum geðsjúkdóms og verknaðar.[1-3] Dómurinn þurfti að meta hvort Breivik væri sturlaður (*psykotisk*) eða ekki. Í málinu voru tvö andstæð sérfræðiálit. Annað sagði hann með aðsóknargeðklofa og sturlaðan, en hitt taldi hann persónuleikaraskaðan en ekki sturlaðan. Í dómnum er ítarlega fjallað um skilgreiningar á geðklofa og dregið í efa að Breivik uppfylli öll skilmerki aðsóknargeðklofa.

Dómurinn skoðaði muninn á ýktum hugmyndum, öfgahugmyndum, til dæmis trúarlegum og pólitískum, og hreinum ranghugmyndum. Einnig mat hann hvenær þráhyggja, fantasíur og forboðnar hugmyndir eru skiljanlegar og partur af sálarlífi persónuleika veiklaðs manns, og hvenær mörkum ranghugmyndar er náð. Dómstóllinn sá hvorki merki um ofskynjanir eða hugsanatruflun né um svokölluð neikvæð einkenni geðklofa hjá Breivik. Dómurinn benti á að Breivik hefði notað hið örvandi efnið efedrín og stera fyrir morðin.

Hvernig hefði verið tekið á Breivik-málinu fyrir íslenskum dómstólum? Nýlegur dómur sýnir mun á íslensku sakamálaréttarfari og norsku. Hæstiréttur sneri við niðurstöðu héraðsdóms um ósakhæfi og vék til hliðar mati tveggja dómkvaddra sérfræðinga sem töldu sakborning geðveikan og ósakhæfan. Mat þeirra var ekki samhljóða vegna mismunandi geðgreininga. Í dómi Hæstaréttar (198/2011) segir:

„Með þessu ákvæði [15. gr. almennra hegningarlaga] eru sett ströng skilyrði fyrir sakhæfisskorti í íslenskum rétti, þar á meðal verður andlegur annmarki, svo sem geðveiki, að vera á háu stigi til þess að hann leiði til refsileysis af þeim sökum. Það nægir þó ekki til skorts á sakhæfi, heldur verður maður að hafa verið alls ófær um að stjórna gerðum sínum vegna hins andlega annmarka þegar hann framdi verknað sem lýstur er refsiverður að lögum. [...] Samkvæmt því leiðir það ekki til sakhæfisskorts þótt sá, sem uppvís hefur orðið að refsiverðum verknaði, hafi brenglað raunveruleikaskyn eða sé haldinn ranghugmyndum af völdum geðsjúkdóms nema hann hafi alls ekki verið fær um að hafa stjórn á gerðum sínum þegar hann vann verkið."

Hæstiréttur notar lögfræðilegan mælikvarða, mat sjálfur málsatvik og taldi einstaklinginn hafa vitað og skilið hvað hann var að gera. Andi M'Naghten-reglna skín hér í gegn.[2]

Dómstólar Norðurlanda virðast meta mál á mismunandi hátt þótt hegningarlagaákvæðin um ósakhæfi séu svipuð eða sambærileg. Spyrja má hvort Breivik væri á réttargeðdeild hefði hann myrt einn mann? Breytti fjölmiðlaumræðan gangi málsins? Greining geðrofs getur verið mjög flókin á persónuleikaröskuðum einstaklingum. Oftast tryggir langur skoðunartími, ítarlegt mat í innlögn, best gæði slíkrar greiningar í vafatilvikum. Mikilvægt er einnig að nota hlutlæga skala við mat eftir því sem hægt er. Það kann að hafa haft áhrif á fyrra matið á Breivik að þá var hann hugsanlega enn að jafna sig eftir verkun steranna. Sterar geta valdið tímabundinni sturlun sem stundum stendur í margar vikur. Í máli Breivik krafðist ákæruvaldið ósakhæfis og vistunar á réttargeðdeild. Hvers vegna? Litlar líkur eru á því að persónuleiki Breiviks breytist. Vildi ákæruvaldið tryggja ævilanga vistun á réttargeðdeild? Þessi grunsemd leiðir til óþægilegra vangaveltna um tilgang réttargeðdeilda. Fyrir geðlæknum er tilgangurinn meðferð og endurhæfing með tilheyrandi öryggi. Alþjóðageðlæknasamtökin (WPA) ályktuðu strax árið 1977 (Hawaii-yfirlýsingin) að geðlæknar mættu ekki taka þátt í þvingandi meðferð á einstaklingum sem ekki eru geðveikir. Menn verða að skilja að persónuleikaraskaðir einstaklingar eru yfirleitt hættulegastir og meðferðarsvörun þeirra oft lítil. Fæstir þeirra vilja meðferð eða vinna að því að breyta persónuleika sínum. Þessu er öfugt farið með geðklofasjúkdóm og geðhvörf þar sem góð og árangursrík meðferð er til í flestum tilvikum. Geðklofasjúklingar sýna heldur meiri tilhneigingu til ofbeldisverka en almenningur, en það er oftast tengt meðferðarleysi og notkun fíkniefna.[4] Þeir eru hins vegar hundraðfalt líklegri til að taka eigið líf en að fremja morð. Alvarlega geðsjúkir eru einnig í aukinni áhættu á að verða fyrir aðkasti, slysum og ofbeldi, og eru til dæmis sjöfalt líklegri til að vera myrtir en aðrir.[5]

Heimildir

1. Grøndahl P. Scandinavian forensic psychiatric practices-an overview and evaluation. Nord J Psychiatry 2005; 59: 92-102.
2. Þórmundsson J. Afbrot og refsiábyrgð III. Háskólaútgáfan, Reykjavík 2004: 84-115.
3. Psykisk störning, brott och ansvar. Betänkande från Psykansvarskommittén. regeringen.se/sb/d/108/a/488
4. Fazel S, Långström N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. JAMA. 2009; 301: 2016-23.
5. Hiroeh U, Appleby L, Mortensen PB, Dunn G. Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. Lancet 2001; 358: 2110-2.

Reflection on the Breivik verdict

Sigurður Páll Pálsson MD, PhD, Chief Psychiatrist, Forensic psychiatry and security units Landspítali University Hospital, Reykjavík.

Við sykursýki af tegund 2



Taktu á undirrót sykursýkinnar!

Þegar bæði HbA_{1C} og líkamsþyngd skipta máli

Victoza® (líraglútíð) einu sinni á dag ásamt töflumeðferð:

- Marktæk lækkun HbA_{1C}[1]
- Marktækt þyngdartap[1]

novo nordisk®

Heimild: 1. Pratley RE et al. Int J Clin Pract 2011; 65(4): 397-407.

VICTOZA® (LIRAGLÚTÍÐ)

Sérlyfjatexti á bls. 564

Fæðuvenjur og fylgni við blóðþrýsting meðal eldri Íslendinga

Atli Arnarson[1] næringarfræðingur, **Ólöf Guðný Geirsdóttir**[2,5] næringarfræðingur, **Alfons Ramel**[1,5] næringarfræðingur, **Pálmi V. Jónsson**[2,3,4] læknir, **Laufey Steingrímsdóttir**[1,5] næringarfræðingur, **Inga Þórsdóttir**[1,5] næringarfræðingur

ÁGRIP

Tilgangur: Tíðni langvinnra sjúkdóma, svo sem háþrýstings, eykst með hækkandi aldri, en fæðuvenjur og aðrir lífsstílsþættir geta haft áhrif á þessa þróun. Þar sem háþrýstingur er einn helsti áhættuþáttur hjarta- og æðasjúkdóma meðal eldra fólks eru tengsl mataræðis og blóðþrýstings mikilvægt rannsóknarefni. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna tengsl fæðuþátta, sérstaklega lýsis, við blóðþrýsting meðal eldri Íslendinga á höfuðborgarsvæðinu og meta fæðuneyslu þeirra með samanburði við íslenskar og norrænar ráðleggingar um mataræði og næringarefni.
Efniviður og aðferðir: Þátttakendur voru 236 talsins, 65 til 91 árs gamlir Íslendingar af höfuðborgarsvæðinu. Níutíu og níu karlar (42%) og 137 konur (58%) tóku þátt. Mataræði þeirra var metið með þriggja daga veginni fæðuskráningu og blóðþrýstingur mældur eftir 12 tíma föstu.
Niðurstöður: Flestir þátttakendur fengu meira en lágmarksskammt af öllum nauðsynlegum næringarefnum. Hins vegar fengu 19% minna en lágmarksskammt af D-vítamíni, 13% af joði, 17% karla af B6-vítamíni, og 26% karla og 12% kvenna af járni. Marktæk neikvæð fylgni var á milli lýsisneyslu og slagbilsþrýstings. Þessi tengsl voru enn til staðar eftir að leiðrétt hafði verið fyrir aldri, þyngdarstuðli, kyni og inntöku á blóðþrýstingslækkandi lyfjum (p=0,01). Neysla á löngum ómega-3 fitusýrum tengdist slagbilsþrýstingi einnig marktækt. Aðrir fæðuþættir tengdust ekki blóðþrýstingi.
Ályktanir: Niðurstöður benda til þess að neysla á lýsi sé tengd lægri blóðþrýstingi meðal eldra fólks og hafi á þann hátt jákvæð áhrif á heilsufar. Stór hluti þátttakenda var í áhættuhópi vegna skorts á D-vítamíni, B6-vítamíni, joði og járni.

Inngangur

[1]Rannsóknarstofu í næringarfræði HÍ og Landspítala, [2]rannsóknarstofu í öldrunarfræðum, [3]læknadeild Háskóla Íslands, [4]öldrunarlækningadeild Landspítala, [5]matvæla- og næringarfræðideild HÍ.

Tíðni langvinnra sjúkdóma eykst með hækkandi aldri en bættar fæðuvenjur og aðrir lífsstílsþættir, eins og hreyfing, geta hægt á þessari þróun.[1]

Háþrýstingur er einn helsti áhættuþáttur hjarta- og æðasjúkdóma meðal fullorðins fólks og þar af leiðandi er mikilvægt og áhugavert að rannsaka tengsl mataræðis og blóðþrýstings.[2] Sterkar vísbendingar eru um að ákveðin næringarefni geti lækkað blóðþrýsting meðal einstaklinga með háþrýsting ef þeirra er neytt reglulega í nægu magni í ákveðinn tíma. Dæmi um slíkt næringarefni eru langar ómega-3 fitusýrur (EPA og DHA) úr fiskiolíu.[3] Neysla á fiskiolíu er tiltölulega mikil á Íslandi, og þá helst úr lýsi, en lýsisneysla er eitt af sérkennum íslensks mataræðis.

Mat á fæðuneyslu er nauðsynlegt til þess að hægt sé að greina tengsl mataræðis við heilsufarsbreytur og hvort ráðleggingum um mataræði sé fylgt. Markmið rannsóknarinnar var að meta fæðuneyslu eldra fólks á höfuðborgarsvæðinu og kanna tengsl einstakra fæðuþátta við blóðþrýsting, með sérstakri áherslu á lýsi. Megintilgátan var að fylgni væri á milli lýsisneyslu og lægri blóðþrýstings. Þetta er að öllum líkindum fyrsta rannsóknin sem skoðar tengsl mataræðis við blóðþrýsting meðal eldri Íslendinga.

Fyrirspurnir: Atli Arnarson
atliarnar@gmail.com

Greinin barst: 8. maí 2012, samþykkt til birtingar: 13. ágúst 2012.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er undirþáttur fæðuíhlutunarrannsóknar sem hönnuð var til þess að kanna áhrif mismunandi íþróttadrykkja á árangur styrktarþjálfunar eldri Íslendinga. Um er að ræða lýsandi áhorfsrannsókn (*descriptive observational study*) sem byggist á mælingum á mataræði og blóðþrýstingi sem framkvæmdar voru við upphaf íhlutunarrannsóknarinnar. Í áhorfsrannsóknum er rannsóknarefnið skoðað og því lýst án þess að rannsakendur hafi með einhverjum hætti áhrif á það.

Þátttakendur

Þátttakendur voru 236 alls, 99 karlar (42%) og 137 konur (58%) á aldrinum 65 til 91 árs. Auglýst var eftir sjálfboðaliðum með því að hengja upp veggspjöld á Hrafnistu í Hafnarfirði. Inntökuskilyrði voru þau að þátttakendur væru eldri en 65 ára og tækju ekki inn lyf sem hafa áhrif á vöðvamassa (testósterón, vefaukandi sterar, vaxtarhormón, eða IGF-1). Þar að auki voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem höfðu litla vitsmunalega getu (*Mini-Mental State Examination* (MMSE) <19 stig) eða merki um kransæðasjúkdóm eða stoðkerfissjúkdóma, eins og gigt eða slit í liðum, sem hefðu mögulega haft áhrif á getu þeirra til þess að ljúka þátttöku í rannsókninni.

Mat á fæðuneyslu

Mataræði þátttakenda var metið með þriggja daga veginni fæðuskráningu. Þátttakendur vigtuðu og skráðu alla neyslu matar og drykkjar í þrjá daga samfleytt, tvo virka daga og einn helgardag. Munnlegar og skriflegar leiðbeiningar um vigtun fæðu voru gefnar þátttakendum og þeir fengu rafvogir (PHILIPS HR

Tafla I. *Meðalgildi, ± staðalfrávik, fyrir aldur, líkamsþyngd (kg), hæð (cm), þyngdarstuðul (BMI, kg/m²), orkuneyslu (kcal/dagur), grunnorkuþörf (kcal/dagur), og slag- og þanbilsþrýsting (mmHg) fyrir alla þátttakendur (n=236). Taflan sýnir einnig þann fjölda þátttakenda sem tók blóðþrýstingslækkandi lyf.*

	Karlar	Konur
Aldur, ár	74,6 ± 5,9	72,8 ± 5,9
Þyngd, kg	93,9 ± 16,7	74,6 ± 13,1
Hæð, cm	177,5 ± 7,6	162,9 ± 5,6
BMI, kg/m²	29,7 ± 4,6	28,1 ± 4,9
Grunnorkuþörf, kcal/dag	1741,3 ± 264,5	1329,6 ± 137,0
Slagbilsþrýstingur, mmHg	150,6 ± 20,6	139,8 ± 18,2
Þanbilsþrýstingur, mmHg	77,9 ± 10,1	74,8 ± 9,5
Notkun háþrýstingslyfja, n	60	64

Tafla II. *Meðalneysla, ± staðalfrávik, valinna næringarefna, vítamína, steinefna og fæðuflokka (n=160). Orkuprósenta orkugefandi næringarefna (E%) er einnig sýnd.*

	Karlar	Konur
Næringarefni		
D vítamín, µg/dag	11,3 ± 11,3	15,2 ± 18,6
C vítamín, mg/dag	87,6 ± 51,0	89,2 ± 56,2
B6 vítamín, mg/dag	1,9 ± 0,8	1,5 ± 0,6
Fólasín, µg/dag	269,2 ± 125,5	233,6 ± 95,5
Kalk, mg/dag	946,0 ± 375,2	814,8 ± 220,7
Magnesíum, mg/dag	290,5 ± 73,0	252,2 ± 56,4
Joð, µg/dag	211,7 ± 135,0	170,5 ± 123,9
Járn, mg/dag	11,0 ± 5,9	8,7 ± 4,2
Salt, g/dag	6,9 ± 2,0	5,7 ± 1,6
Alkóhól, g/dag	6,9 ± 12,0	3,2 ± 5,4
Prótein, g/kg/dag	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Prótein, E%	18,8 ± 3,8	18,0 ± 3,1
Fita, E%	37,0 ± 7,0	37,3 ± 5,8
Kolvetni, E%	40,1 ± 6,2	41,5 ± 5,3
Unninn sykur, E%	6,9 ± 3,6	7,1 ± 3,8
Trefjar, E%	1,8 ± 0,5	2,0 ± 0,6
Langar ómega-3 fitusýrur, g/dag	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,8
Fæðuflokkar og matvæli, g/dag		
Mjólkurvörur	308,7 ± 219,7	270,0 ± 150,5
Ostar	31,9 ± 25,7	31,3 ± 24,7
Fiskur	98,0 ± 71,0	71,9 ± 47,5
Lýsi	3,77 ± 4,62	4,82 ± 5,45
Ávextir og grænmeti	207,8 ± 168,6	230,0 ± 145,2
Ávextir	107,0 ± 115,0	127,3 ± 115,2
Grænmeti	100,8 ± 83,6	102,7 ± 71,7

2393) að láni. Niðurstöður fæðuskráningar voru færðar inn í vefforrit, byggðu á Íslenska gagnagrunninum um efnainnihald matvæla (ÍSGEM), sem reiknaði út næringarefnainnihald þeirra matvæla og drykkjarfanga sem skráð voru.

Fæðuneysla og næringarefnainntaka var metin með samanburði við íslenskar og norrænar ráðleggingar[4] um ráðlagðan dagsskammt, meðalþörf, lágmarksskammt, hámarksskammt, auk orkuprósentu fyrir orkugefandi næringarefni. Ráðlagður dagsskammtur af næringarefni uppfyllir næringarþörf langflestra fyrir viðkomandi efni, eða um 97-98% heilbrigðs fólks. Með næringarþörf er átt við að næringarefnið geti sinnt hlutverki sínu fyrir starfsemi líkamans og auk þess viðhaldið eðlilegum birgðum hans. Meðalþörf ákveðins næringarefnis uppfyllir þörf 50% einstaklinga. Lágmarksskammtur segir til um minnsta magn sem kemur í veg fyrir skortseinkenni eða hörgulsjúkdóm. Sá hluti hópsins sem neytir minna magns af næringarefni en lágmarksþörf segir til um, á þess vegna á hættu að skortseinkenni komi fram. Hámarksskammtur af næringarefni er örugg neysla fyrir langflesta, eða um það bil 97-98% fólks, án ofhleðslu eða eitrunareinkenna. Hluti hópsins sem neytir meira magns af tilteknu næringarefni en hámarksþörf segir til um, getur fengið eitrunareinkenni ef neysla er lengi svo há.[4] Orkuprósenta orkugefandi næringarefnis er skilgreind sem hlutfall orku úr tilteknu næringarefni af heildarorkuinntöku.

Mælingar á blóðþrýstingi

Eftir 12 tíma föstu við upphaf rannsóknar var blóðþrýstingur mældur að morgni með sjálfvirkum blóðþrýstingsmæli fyrir upphandlegg, Medisana S1000 (Medisana AG, Neuss, Þýskalandi). Allar mælingar á blóðþrýstingi voru framkvæmdar af hjúkrunarfræðingi á meðan þátttakandi sat kyrr og afslappaður í uppréttri setu og hvíldi hægri upphandlegg á borðbrún með olnbogabót í hjartahæð. Tveir hjúkrunarfræðingar önnuðust mælingar í rannsókninni. Tvær mælingar voru gerðar með tveggja mínútna millibili og meðaltal þeirra reiknað út. Ef munur á mælingunum tveimur var meiri en 10 mmHg, var þriðja mælingin framkvæmd og meðaltal þriggja mælinga notað. Fyrsta stigs háþrýstingur var skilgreindur sem slagbilsþrýstingur (SBÞ) ≥140 mmHg og/eða þanbilsþrýstingur (ÞBÞ) ≥90 mmHg. Einangraður slagbilsháþrýstingur var skilgreindur sem SBÞ ≥140 mmHg og ÞBÞ <90 mmHg, og einangraður þanbilsháþrýstingur sem SBÞ <140 og ÞBÞ ≥90.[5,6] Þátttakendur voru fastandi og höfðu ekki tekið inn blóðþrýstingslækkandi lyf fyrir mælinguna. Blóðþrýstingslækkandi lyf voru skilgreind sem lyf í ATC-flokkum C02-C04 og C07-C09.

Vanskráning

Til þess að minnka skekkjur voru þeir sem vanskráðu mataræði ekki hafðir með í útreikningum. Vanskráning var metin út frá orkuinntöku, grunnorkuþörf og hreyfistuðli (*physical activity level*) með því að nota formúlu sem nefnd hefur verið Goldberg-stýfing tvö (*Goldberg cut-off 2*).[7-9] Formúlan gefur það hlutfall orkuinntöku og orkuþarfar sem talið er lágmark til að viðhalda eðlilegu lífi. Þátttakendur sem voru fyrir neðan þetta hlutfall eða stýfingarmark (*cut-off limit*) voru taldir hafa vanskráð mataræðið.

Hreyfistuðullinn 1,58 var fenginn út frá viðmiðunargildum fyrir sama aldurshóp sem byggð eru á efnaskiptarannsóknum sem notast hafa við tvímerkt vatn.[8] Grunnorkuþörf var reiknuð út með Harris-Benedict-jöfnunni.[10] Leiðrétt var fyrir fitumassa með því að nota 50% leiðréttingarþátt hjá offeitum einstaklingum (þyngdarstuðull ≥30 kg/m²). Við leiðréttingu var eftirfarandi formúla notuð til þess að reikna út þyngd sem síðan var sett í Harris-Benedict-

Tafla III. *Ráðlagður dagsskammtur og viðmiðunargildi fyrir vítamín og steinefni samkvæmt Norrænu ráðleggingunum um mataræði og næringarefni[4] (n=160). Prósenta þátttakenda undir eða yfir lágmarksþörf (LÞ), meðalþörf (MÞ), ráðlögðum dagsskammti (RDS), og hámarksþörf (HÞ) er einnig sýnd.*

		Viðmiðunargildi				<LÞ	<MÞ	>RDS	>HÞ
		LÞ	MÞ	RDS	HÞ	%	%	%	%
D-vítamín, µg/dag	Karlar	2,5	-	15	50	18	-	29	3
	Konur	2,5	-	15	50	20	-	40	5
C-vítamín, mg/dag	Karlar	10	60	75	1000	2	36	58	0
	Konur	10	50	75	1000	1	40	55	0
B6-vítamín, mg/dag	Karlar	1	1,3	1,6	25	17	23	62	0
	Konur	0,8	1,0	1,2	25	4	19	67	0
Fólasín, µg/dag	Karlar	100	200	300	1000	3	29	32	0
	Konur	100	200	300	1000	0	45	16	0
Kalk, mg/dag	Karlar	400	-	800	2500	3	-	58	0
	Konur	400	-	800	2500	2	-	46	0
Magnesíum, mg/dag	Karlar	-	-	350	-	-	-	21	-
	Konur	-	-	280	-	-	-	31	-
Joð, µg/dag	Karlar	70	100	150	600	12	20	65	2
	Konur	70	100	150	600	13	31	44	1
Járn, mg/dag	Karlar	7	7	9	25	26	26	52	6
	Konur	5	6	9	25	12	23	34	2

jöfnuna: (Raunveruleg líkamsþyngd – ákjósanleg líkamsþyngd) x 0,5 + ákjósanleg líkamsþyngd.[11] Ákjósanleg líkamsþyngd var reiknuð með Robinson-formúlunni.[12]

Tölfræðiúrvinnsla

Gögn voru færð inn í tölfræðiforritið SPSS, útgáfu 20,0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Niðurstöðum er lýst sem meðaltali ± staðalfrávik. Tölfræðileg marktækni miðast við P-gildi <0,05. Spearman- eða Pearson-fylgnigreiningar voru notaðar til þess að reikna út einfalda fylgni. Fervikagreining var notuð til þess að kanna tengsl á milli fæðuneyslu og blóðþrýstings. Leiðréttingaþættir í fervikagreiningu voru eftirfarandi: aldur og þyngdarstuðull (hjábreytur), og kyn og inntaka á blóðþrýstingslækkandi lyfjum (bundnir þættir). Öll gögn uppfylltu forsendur þeirra tölfræðiprófa sem notuð voru.

Leyfi

Vísindasiðanefnd (VSNb2008060007/03-15) og Persónuvernd (S4018/2008) veittu leyfi fyrir rannsókninni, sem fylgdi reglum Helsinki-yfirlýsingarinnar. Allir þátttakendur gáfu upplýst samþykki.

Niðurstöður

Niðurstöður í töflum II-VI byggjast á gögnum frá 160 þátttakendum, 65 körlum og 95 konum. Þrjátíu og fjórir þátttakendur skiluðu ekki fæðudagbókum eða fylltu þær út á rangan hátt (14%) og 42 vanskráðu fæðuneyslu samkvæmt Goldberg-stýfingu tvö (18%). Hlutfall orkuinntöku og orkuþarfar undir 0,95 taldist vanskráning. Skráð orku- og næringarefnainntaka var marktækt lægri meðal þeirra sem vanskráðu, en annars var ekki marktækur munur á líkamsþyngd, hæð, grunnefnaskiptahraða eða annarra þátta á milli þeirra sem vanskráðu og annarra.

Tafla I sýnir meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir aldur, líkamsþyngd (kg), hæð (cm), þyngdarstuðul (BMI, kg/m^2), orkuneyslu (kcal/dag), grunnorkuþörf (kcal/dag), og slag- og þanbilsþrýsting (mmHg) fyrir alla þátttakendur (n = 236).

Hlutfall karla með háþrýsting (76%) var mun hærra en kvenna (42%). Einangraður slagbilsháþrýstingur var algengasta gerð háþrýstings, á meðan samanlagður slagbilsháþrýstingur og þanbilsháþrýstingur var mun sjaldgæfari. Enginn þátttakandi greindist með einangraðan þanbilsháþrýsting.

Marktæk fylgni var á milli lýsisneyslu (g/dag) og slagbilsþrýstings, samkvæmt Spearman-fylgniprófi (ρ=-0,201, P=0,012). Aðrir fæðuþættir tengdust blóðþrýstingi ekki marktækt eftir að tekið hafði verið tillit til kynjamunar.

Tafla II sýnir neyslu orkuefna og valinna vítamína og steinefna, auk flokka matvæla.

Tafla III sýnir ráðlagða dagsskammta, lágmarksskammt, meðalþörf, og hámarksskammt af næringarefnum og steinefnum. Af vítamínum og steinefnum reyndist neysla á D-vítamíni oftast vera minni en ráðleggingar tiltóku, 18% karla og 20% kvenna fengu minna en lágmarksskammt af D-vítamíni. Jákvæð fylgni var á milli neyslu D-vítamíns og lýsisneyslu (ρ=0,731, P<0,001) en 56% þátttakenda neyttu lýsis.

Tafla IV sýnir ráðlagða orkuprósentu fyrir orkugefandi næringarefni, ráðleggingar um fæðuval, og hlutfall þátttakenda með neyslu innan ráðlagðs dagskammts. Próteinneysla var nokkuð mikil hjá stærstum hluta þátttakenda, samanborið við ráðlagða neyslu fyrir eldra fólk (≥65 ára), 1,0 g á hvert kg líkamsþyngdar á dag,[4] en 41% karla og 47% kvenna fylgdu ráðleggingum um próteinneyslu. Stórt hlutfall karla (46%) og kvenna (37%) neyttu meira en ráðlagðs dagsskammts af salti, og 65% karla og 51% kvenna náði ekki ráðlagðri orkuprósentu af trefjaefnum. Fáir þátttakendur neyttu nægilega mikils af ávöxtum, grænmeti og mjólkurvörum en fiskneysla var hins vegar næg hjá flestum.

Tafla IV. *Fremri dálkur sýnir ráðleggingar um neyslu salts, orkuefna og fæðuflokka (R), eða ráðlagða orkuprósentu orkugefandi næringarefna (E%) fyrir eldra fólk (≥65 ára) samkvæmt Norrænu ráðleggingunum um mataræði og næringarefni.[4] Seinni dálkur sýnir prósentu þátttakenda (n=160) sem fylgdu ráðleggingum.*

		R eða E%	% sem fylgdu R eða E%
Salt, orkuefni og trefjar			
Salt, g/dag	Karlar / Konur	< 7/< 6	55/63
Alkóhól, g/dag	Karlar / Konur	< 20/< 10	89/86
Prótein, g/kg/dag	Karlar / Konur	> 1,0	41/47
Prótein, E%	Karlar / Konur	10-20	61/75
Fita, E%	Karlar / Konur	25-35	41/33
Kolvetni, E%	Karlar / Konur	50-60	5/3
Unninn sykur, E%	Karlar / Konur	< 10	77/78
Trefjar, E%	Karlar / Konur	> 2	35/49
Fæðuflokkar, g/dag			
Mjólkurvörur	Karlar / Konur	500	18/9
Fiskur	Karlar / Konur	> 43	79/71
Ávextir og grænmeti	Karlar / Konur	> 400	15/12
Ávextir	Karlar / Konur	> 200	14/25
Grænmeti	Karlar / Konur	> 200	15/11

Tafla V. *Munur á þanbils- og slagbilsþrýstingi á milli þriðjungsmarka á lýsisneyslu (g/dag) og neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum (g/dag), metinn með fervikagreiningu. Leiðréttingarþættir voru aldur og þyngdarstuðull (hjábreytur), og kyn og inntaka á blóðþrýstingslækkandi lyfjum (bundnir þættir). Útreikningarnir byggjast á gögnum frá 160 þátttakendum.*

	Munur frá fyrstu þriðjungsmörkum B	95% öryggisbil		
		Lægri	Efri	P
Slagbilsþrýstingur				
Lýsi				
Önnur þriðjungsmörk	-5,81	-12,81	1,20	0,104
Þriðju þriðjungsmörk	-7,90	-13,86	-1,95	0,010
Langar ómega-3 fitusýrur				
Önnur þriðjungsmörk	-9,80	-16,58	-3,02	0,005
Þriðju þriðjungsmörk	-7,53	-14,27	-0,79	0,029
Þanbilsþrýstingur				
Lýsi				
Önnur þriðjungsmörk	-1,11	-4,85	2,63	0,559
Þriðju þriðjungsmörk	-1,58	-4,76	1,60	0,327
Langar ómega-3 fitusýrur				
Önnur þriðjungsmörk	-4,90	-8,20	-1,60	0,004
Þriðju þriðjungsmörk	-3,61	-6,89	-0,33	0,031

Tafla V sýnir mun á þanbils- og slagbilsþrýstingi á milli þriðjungsmarka lýsisneyslu (g/dag) og neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum (g/dag), bæði hjá körlum og konum (n=160), eins og hann var metinn með fervikagreiningu. Samkvæmt fervikagreiningu hélst marktækt neikvætt samband á milli slagbilsþrýstings og lýsisneyslu (P=0,010) og neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum (P=0,029) þegar neðstu og efstu þriðjungsmörk neyslu voru borin saman, jafnvel þó leiðrétt hafi verið fyrir kyni, aldri, þyngdarstuðli, og inntöku á blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Neikvæð tengsl fundust jafnframt á milli þanbilþrýstings og neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum. Hreyfing í frístundum, mæld í mínútum á dag, og reykingar nú eða áður, tengdust ekki blóðþrýstingi eða mataræði marktækt og höfðu ekki áhrif á sambandið milli blóðþrýstings og neyslu lýsis eða langra ómega-3 fitusýra þegar leiðrétt var fyrir þeim í fervikagreiningu. Auk þess hafði leiðrétting með blóðfitum (kólesteróli, HDL eða þríglýseríðum) ekki áhrif á þetta samband (niðurstöður ekki sýndar).

Tafla VI sýnir meðalneyslu lýsis (g/dag) og langra ómega-3 fitusýra (g/dag), innan þriðjungsmarka neyslu, samkvæmt þriggja daga veginni fæðuskráningu.

Tafla VI. *Meðalneysla lýsis (g/dag) og langra ómega-3 fitusýra (g/dag), innan þriðjungsmarka neyslu, samkvæmt þriggja daga veginni fæðuskráningu (n=160).*

	Lýsi	Langar ómega-3 fitusýrur
Fyrstu þriðjungsmörk	0 ± 0	0,3 ± 0,2
Önnur þriðjungsmörk	3,6 ± 1,2	1,0 ± 0,3
Þriðju þriðjungsmörk	10,4 ± 3,7	3,1 ± 1,8

Umræða

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að skoða tengsl mataræðis og blóðþrýstings, með áherslu á lýsisneyslu, og að kanna fylgni fæðuþátta við íslenskar og norrænar ráðleggingar um næringarefni og mataræði. Þetta er að öllum líkindum fyrsta rannsóknin sem skoðar tengsl mataræðis við blóðþrýsting Íslendinga, 65 ára og eldri.

Marktæk neikvæð fylgni var á milli lýsisneyslu og slagbilsþrýstings, jafnvel þegar leiðrétt var fyrir kyni, aldri, þyngdarstuðli og inntöku á blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Samskonar tengsl sáust þegar langar ómega-3 fitusýrur voru skoðaðar. Marktæk neikvæð fylgni var einnig á milli neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum og þanbilsþrýstings, en marktæk tengsl fundust hins vegar ekki á milli lýsisneyslu og þanbilsþrýstings. Óljóst er hvers vegna lýsisneysla tengdist þanbilsþrýstingi ekki marktækt eins og neysla langra ómega-3 fitusýra. Ástæðan er hugsanlega sú að lýsi inniheldur ekki einungis langar ómega-3 fitusýrur (EPA og DHA) heldur einnig mörg önnur næringarefni sem gætu hafa veikt sambandið.

Þó niðurstöður rannsókna séu ekki samhljóma, bendir flest til þess að mikil neysla langra ómega-3 fitusýra (≥3 g/dag) hafi væg en marktæk áhrif til lækkunar blóðþrýstings, sérstaklega meðal aldraðra og fólks með háþrýsting.[3,13] Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess sama, þó ekki sé hægt að fullyrða að um beint orsakasamband sé að ræða. Hins vegar má telja líklegt að lýsisneysla, eða neysla annarra fæðubótarefna sem innihalda fiskiolíur, lækki blóðþrýsting meðal eldra fólks og hafi á þann hátt jákvæð áhrif á heilsufar. Þó er rétt að fara varlega í að yfirfæra þessar niðurstöður á aðra hópa. Íslensk rannsókn frá árinu 2006 bendir til þess að áhrif fiskiolía á blóðþrýsting séu þverófug meðal barnshafandi kvenna, en þar fannst jákvætt samband á milli neyslu á löngum ómega-3 fitusýrum, aðallega úr lýsi, og háþrýstings.[14]

Fæðuneysla var í flestum tilfellum í samræmi við niðurstöður Könnunar á mataræði Íslendinga,[15] sem gefur til kynna að mataræði þátttakenda hafi ekki verið verulega frábrugðið mataræði annarra Íslendinga í sama aldurshópi.

Nokkur kynjamunur kom fram í rannsókninni. Neysla á mörgum vítamínum og steinefnum var hærri meðal karla en kvenna og endurspeglast það í meiri orkuinntöku meðal karla (2042 kcal/d) samanborið við konur (1662 kcal/d).

Neysla undir lágmarksskammti var sjaldgæf þegar kom að vítamínum og steinefnum. Af þeim vítamínum og steinefnum sem könnuð voru var lítil neysla D-vítamíns algengust þar sem 19,3% þátttakenda fengu minna en lágmarksskammt. Jákvæð fylgni var á milli D-vítamínneyslu og lýsisneyslu og flestir þátttakendur sem fengu minna en lágmarksskammt (<2,5 µg/d) tóku ekki inn lýsi. Fæðutegundir sem ríkar eru af D-vítamíni eru fáar og ónóg D-vítamínneysla er þess vegna vel þekkt vandamál.[16]

Meðalneysla D-vítamíns var 11,3 µg/d meðal karla og 15,2 µg/d meðal kvenna. Í sama aldurshópi (≥65 ára) í Könnun á mataræði Íslendinga var meðalneysla 12,9 µg/d meðal karla og 8,4 µg/d meðal kvenna.[15] Í breskri neyslukönnun á sama aldurshópi voru meðalgildi mun lægri, eða 4,1 µg/d meðal karla og 2,9 µg/d meðal kvenna.[16] Líklegt er að þessi munur sé tilkominn vegna þess hve lýsisneysla er útbreidd á Íslandi.

Neysla B6-vítamíns var að meðaltali 1,9 mg/d meðal karla og 1,5 mg/d meðal kvenna. Mun fleiri karlar en konur fengu minna en lágmarksskammt af B6-vítamíni, eða um 17%, samanborið við 4% hjá konum. Þessi munur endurspeglar að einhverju leyti hærri ráðlagðan dagsskammt B6-vítamíns fyrir karla. Talsverður hluti þátttakenda fékk minna en lágmarksskammt af joði, eða 12% meðal karla og 13% meðal kvenna. Einnig fékk 26% karla minna en lágmarksskammt af járni og 12% kvenna. Hærri lágmarksþörf meðal karla (7 mg/d) samanborið við konur (5 mg/d) gæti skýrt þennan kynjamun. Kjöt er rík uppspretta af járni og B6-vítamíni og neysla þessara tveggja næringarefna helst því oft í hendur.

Próteinneysla var að meðaltali 1,0 g/kg/dag og um 45% þátttakenda uppfylltu ráðlagða neyslu próteina (1,0 g/kg/d) fyrir aldraða.[4] Neysla á próteinum virðist að jafnaði hafa verið nægjanleg (83%), ef hún er miðuð við núverandi ráðleggingar fyrir fullorðna, 0,8 g á kg líkamsþyngdar á dag.[4]

Neysla á próteinum, í prósentum af heildarorkuneyslu, var oftast í takt við ráðleggingar. Engir þátttakendur voru fyrir neðan ráðlagða orkuprósentu próteina, en 30% þátttakenda voru yfir ráðlagðri prósentu. Orkuprósenta fitu var yfir ráðleggingum meðal 60% þátttakenda. Mikil neysla fitu og próteina gerir það að verkum að orkuprósenta kolvetna lækkar. Aðeins 3,8% þátttakenda voru innan ráðlegginga fyrir kolvetni og engir yfir ráðlagðri orkuprósentu. Trefjaneysla var einnig minni en ráðleggingar segja til um hjá flestum þátttakendum (56,9%), sem endurspeglar að öllum líkindum litla neyslu kolvetna.

Margir þátttakendur voru yfir ráðleggingum fyrir saltneyslu, 45,5% karla og 37,2% kvenna. Raunveruleg saltneysla er hins vegar líkleg til að vera talsvert hærri, þar sem salt er oft notað við eldamennsku og ekki skráð.

Neysla fiskmetis var næg meðal flestra þátttakenda. Ávaxta- og grænmetisneysla var hins vegar minni en tiltekið er í ráðleggingum meðal 25% þátttakenda. Algengt er að neysla ávaxta og grænmetis sé minni en ráðleggingar segja meðal eldra fólks á Íslandi og í öðrum löndum.[15,17]

Mat á fæðuneyslu tók ekki með í reikninginn inntöku á fæðubótarefnum, öðrum en lýsi, vegna skorts á upplýsingum um næringarefnainnihald fæðubótarefna í Íslenska gagnagrunninum um efnainnihald matvæla. Vítamín tóku 43% þátttakenda og 17% þátttakenda náttúrulyf og/eða náttúruefni. Rannsóknin var sambærileg Könnun á mataræði Íslendinga að því leyti að hún tók ekki tillit til neyslu næringarefna úr fæðubótarefnum, öðrum en lýsi.

Brottfall var 14% þar sem nokkur fjöldi þátttakenda skilaði ekki matardagbókum eða fyllti þær ekki rétt út. Til þess að lágmarka skekkjur voru matardagbækur 18% þátttakenda til viðbótar ekki hafðar með í útreikningum vegna verulegrar vanskráningar. Þó orkuinntaka og neysla næringarefna hafi verið marktækt lægri hjá þeim sem vanskráðu samanborið við aðra þátttakendur, reyndist samsetning mataræðisins hins vegar ekki marktækt frábrugðin. Neysla lýsis var jafnframt sambærileg. Þó ekki sé hægt að fullyrða um það er þó hugsanlegt að neysla ákveðinna matvæla, eins og til dæmis sælgætis, hafi verið hlutfallslega meiri meðal þeirra sem vanskráðu. Að öðru leyti voru þeir sem vanskráðu ekki frábrugðnir öðrum þátttakendum.

Rétt er að minnast á nokkra aðra takmarkandi þætti í rannsókninni. Ekki var um handahófsúrtak að ræða og þess vegna er rannsóknarþýðið mögulega ekki einkennandi fyrir eldri Íslendinga. Auk þess var blóðþrýstingur mældur með sjálfvirkum mæli en slíkir mælar eru taldir ónákvæmir samanborið við handvirka mæla.[18] Þriggja daga vegin fæðuskráning getur einnig verið ónákvæmt mat á mataræði, sérstaklega hjá fólki sem er ekki vanafast í mataræði. Með veginni fæðuskráningu er heldur ekki tekið tillit til árstíðabundinna sveiflna í mataræði.

Að lokum má álykta að lýsisneysla tengist lægri blóðþrýstingi meðal eldra fólks og hafi á þann hátt mögulega jákvæð áhrif á heilsufar. Ef miðað er við neyslu á venjulegu fæði, og tekið tillit til lýsisneyslu en öðrum fæðubótarefnum sleppt, var stór hluti þátttakenda í áhættuhópi vegna skorts á D-vítamíni, B6-vítamíni, joði og járni.

Þakkir

Tækniþróunarsjóði RANNÍS og Rannsóknasjóði Háskóla Íslands er þakkað fyrir veittan fjárstuðning við framkvæmd rannsóknarinnar.

Heimildir

1. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sport Exerc 2009; 41: 1510-30.
2. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. Heart 2011; 97: 1304-11.
3. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. J Hypertens 2002; 20: 1493-9.
4. Nordic Nutrition Recommendations 2004, 4th edition. Nordic Council of Ministers, Copenhagen 2004.
5. Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, Kostis JB. Definition and classification of hypertension: an update. J Clin Hypertens 2009; 11: 611-4.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr. JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertens 2003; 42: 1206-52.
7. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. Eur J Clin Nutr 1991; 45: 569-81.
8. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1119-30.
9. Lührmann PM, Herbert BM, Neuhaüser-Berthold M. Underreporting of energy intake in an elderly German population. Nutrition 2001; 17: 912-6.
10. Harris J, Benedict F. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, Washington DC 1919; publication no. 279.
11. Krenitsky J. Adjusted body weight, pro: evidence to support the use of adjusted body weight in calculating calorie requirements. Nutr Clin Pract 2005; 20: 468-73.
12. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. Nutr Clin Pract 2006; 21: 312-9.
13. Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. Br J Nutr 2012; 107 (SUPPL. 2): S195-S200.
14. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksdottir A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. BJOG 2006; 113: 301-9.
15. Þorgeirsdóttir H, Valgeirsdóttir H, Gunnarsdóttir I, Gísladóttir E, Gunnarsdóttir BE, Þórsdóttir I, et al. Hvað borða Íslendingar? Könnun á mataræði Íslendinga 2010-2011. Helstu niðurstöður. Embætti landlæknis, Matvælastofnun, Rannsóknarstofa í næringarfræði við Háskóla Íslands og Landspítala 2012.
16. O'Connor A, Benelam B. An update on UK Vitamin D intakes and status, and issues for food fortification and supplementation. Nutr Bull 2011; 36: 390-6.
17. Riediger ND, Moghadasian MH. Patterns of fruit and vegetable consumption and influence of sex, age and socio-demographic factors among Canadian elderly. J Am Coll Nutr 2008; 27: 306-13.
18. Skirton H, Chamberlain W, Lawson C, Ryan H, Young E. A systematic review of variability and reliability of manual and automated blood pressure readings. J Clin Nurs 2011; 20: 602-14.

ENGLISH SUMMARY

Dietary habits and their association with blood pressure among elderly Icelandic people

Arnarson A[1], Geirsdottir OG[2,5], Ramel A[1,5], Jonsson PV[2,3,4], Steingrimsdottir L[1,5], Thorsdottir I[1,5]

Objective: Prevalence of hypertension, which is the most common risk factor for cardiovascular disease in elderly people, increases with age. The aim of the study was to investigate the association between diet and blood pressure in elderly Icelanders, with focus on cod liver oil, and to compare their diet to dietary guidelines.

Material and methods: Diet was assessed using three-day weighed food records and blood pressure was measured after a 12-hour-fast in 236, 65-91 years old, Icelanders living in the capital area of Iceland. 99 men (42%) and 137 women (58%) participated in the study.

Results: According to Nordic nutrition recommendations, intake of nutrients was above lower intake levels among the majority of participants. However, 19% were under this level for vitamin-D, 13% for iodine, 17% of men for vitamin-B6, and 26% and 12% of men and women, respectively, for iron. Systolic blood pressure was inversely associated with cod liver oil intake, even when adjusted for age, body mass index, gender, and antihypertensive medications (P=0.01). Intake of long-chain omega-3 fatty acids correlated with blood pressure in a similar way. Other dietary factors were not associated with blood pressure.

Conclusion: The results indicate that intake of cod liver oil is associated with lower blood pressure among elderly people and may therefore have beneficial effects on health. A notable proportion of participants was at risk of vitamin D, vitamin B6, iodine, and iron deficiency.

Key words: *diet, elderly, omega-3 fatty acids, omega-3, cod liver oil, blood pressure, hypertension.*

Correspondence: *Atli Arnarson, atliarnar@gmail.is*

[1]Unit for Nutrition Research, Landspítali National University Hospital, [2]The Icelandic Gerontological Research Center, [3]Faculty of medcine University of Iceland, [4]Department of Geriatrics, Landspítali National University Hospital, [5]Faculty of Food Science and Nutrition, University of Iceland.


Nýr valkostur í sórameðferð
Ný tilfinning
Daivobet®
50 mikrogram/0,5 mg
gel
calcipotriol/betameth
60 g
Daivobet®
calcipotriol / betamethasondipropionat
LEO
Sérlyfjatexti á bls. 565

Nýtt notendavænt lyf til úthreinsunar fyrir holsjárspeglun, röntgen eða skurðaðgerðir þegar við á[1]

PICOPREP®

NATRÍUMPICOSÚLFAT + MAGNESÍUMOXÍÐ + SÍTRÓNUSÝRA

Notendavænt – Lítið rúmmál og milt appelsínubragð.[1]

FERRING PHARMACEUTICALS

Fh. Ferring á Íslandi
Vistor hf. Hörgatúni 2.
210 Garðabær, Ísland
Sími: +354 5357000

MEDICINE ON THE BODY'S OWN TERMS

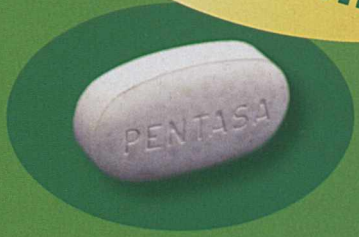
2012

1. PICOPREP SPC (www.serlyfjaskra.is)



Pentasa® mesalazin

NÝ FORÐATAFLA! 1 GRAMM



- **Marktækt fleiri sáraristilbólgusjúklingar haldast í sjúkdómshléi á 2 g 5-ASA einu sinni á dag, en ef taka þarf lyfið tvisvar daglega[1]**
- **PENTASA 2 g einu sinni á dag, er vel studd meðferð í sjúkdómshléi[1]**
- **Meðferðarheldni eykst ef skipt er yfir á sterkari 5-ASA skammt sem tekinn er sjaldnar yfir daginn[2,3]**

FERRING PHARMACEUTICALS

Fh. Ferring á Íslandi
Vistor hf. Hörgatúni 2.
210 Garðabær, Ísland
Sími: +354 5357000

MEDICINE ON THE BODY'S OWN TERMS

2012

1. *Axel U. Dignass Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009; 762-769*
2. *Kane S.V Drugs 2008; 68(18): 2601-2609*
3. *Munkholm P. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010 Aug;22(8):912-6*

Sérlyfjatexti á bls.554-555

Beinþéttni ungra kvenna með sögu um lystarstol

Rebekka Guðrún Rúnarsdóttir[1] læknanemi, **Guðlaug Þorsteinsdóttir**[2] læknir, **Ólafur Skúli Indriðason**[3] læknir, **Gunnar Sigurðsson**[4] læknir

ÁGRIP

Tilgangur: Lág beinþéttni er algeng hjá sjúklingum með lystarstol en það vantar rannsóknir hérlendis á beinheilsu þessa sjúklingahóps. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna beinþéttni ungra kvenna sem hafa greinst með lystarstol á Íslandi og öðlast betri skilning á mögulegum orsakaþáttum lágrar beinþéttni.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn. Skoðaðar voru sjúkraskrár kvenna sem höfðu leitað sér meðferðar hjá átröskunarteymi Landspítala á árunum 2001-2009, voru greindar með lystarstol eða höfðu sögu um lystarstol (F50.0, F50.1) og farið í beinþéttnimælingu. Konur yngri en 18 ára og eldri en fertugar voru útilokaðar. Niðurstöður voru bornar saman við heilbrigðar 30 ára konur sem tóku þátt í rannsókn á beinheilsu Íslendinga á árunum 2001-2003 (n=58).

Niðurstöður: Við beinþéttnimælingu var meðallíkamsþyngdarstuðull (LÞS: kg/m^2) lystarstolshóps (n=40) 17,4 (12,3-25,2) miðað við 23,6 (18,1-43,7) hjá samanburðarhópi (p<0,001). Beinþéttni í lendhrygg og mjöðm var 15,3-17,5% lægri hjá lystarstolshópnum (p<0,001). Hjá báðum hópum var sterk fylgni beinþéttni við þyngd (r=0,354-0,604, p<0,05) og mjúkvefjamagn (r=0,425-0,588, p<0,05), mismikið eftir mælistöðum. Meðal lystarstolssjúklinga var einnig fylgni milli beinþéttni og minnstu þyngdar í veikindum (r=0,482-0,499, p<0,01). Hjá lystarstolssjúklingum sem áttu endurteknar beinþéttnimælingar (n=26) og töpuðu þyngd milli mælinga minnkaði beinþéttnin í lærleggshálsi um 6,6% (p=0,030). Þær sem voru að jafnaði með LÞS ≤17,5 milli mælinga töpuðu 5,5-7,1% af beinþéttni í mjöðm (p<0,05).

Ályktanir: Í samanburði við heilbrigðar ungar konur er beinþéttni kvenna með lystarstol um 15% lægri. Beinþéttni virðist tengjast þyngd á svipaðan hátt hjá báðum hópum og líkamsþyngd því sennilega mikilvægasti áhrifavaldur á beinþéttnina og mögulega einnig á hámarksbeinmagn þessara sjúklinga.

Inngangur

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]geðdeild, [3]nýrnalækningaeiningu, [4]innkirtla- og efnaskiptasjúkdómadeild Landspítala.

Fyrirspurnir: Gunnar Sigurðsson
gunnars@landspitali.is

Greinin barst: 16. mars 2012, samþykkt til birtingar 23. júlí 2012.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.

Lág beinþéttni er algeng hjá sjúklingum með lystarstol (*anorexia nervosa*), geðsjúkdóm sem einkennist af meðvituðu svelti, þyngdartapi og röskun á hormónastarfsemi líkamans.[1,2] Lystarstol er einn af undirflokkum átraskana ásamt lotugræðgi (*bulimia nervosa*) og öðrum ósértækum átröskunum (*eating disorders not otherwise specified*). Þyngdarmörk í lystarstoli samkvæmt greiningarviðmiðum DSM-IV og ICD-10 eru að einstaklingur sé undir 85% af þeirri þyngd sem ætla mætti að væri eðlileg miðað við aldur hans og hæð. Hjá börnum og unglingum er betra að notast við vaxtarkúrfur, en hjá fullorðnum hefur verið miðað við líkamsþyngdarstuðul (LÞS: kg/m^2), ≤17,5 sem eru ströng viðmið þegar haft er í huga að Alþjóðaheilbrigðisstofnunin skilgreinir undirþyngd sem LÞS <18,5.

Átraskanir eru langvinnir sjúkdómar og einkenni geta verið breytileg. Ekki er óalgengt að sjúklingar færist milli átröskunargreininga í sjúkdómsferlinu, þar sem greiningarskilmerkin eru ströng, til dæmis að sjúklingur með lystarstol þrói síðar með sér lotugræðgi eða ósértæka átröskun og öfugt.[3,4] Ekki eru til tölur um batahorfur á Íslandi, fyrir utan dánartíðni einstaklinga sem hafa verið lagðir inná geðdeild vegna lystarstols,[5] en þýsk rannsókn sem fylgdi eftir sjúklingum með lystarstol eftir innlögn á sjúkrahús lýsti því að 12 árum síðar voru 30% enn með lystarstol og 9,5% höfðu fengið lotugræðgi. Staðlað dánarhlutfall í þýsku rannsókninni var 8,8 en 6,25 í þeirri íslensku.[5,6]

Einn alvarlegasti líkamlegi fylgikvilli lystarstols er röskun á beinþéttni. Nærtæk skýring er að lystarstol byrjar venjulega snemma á unglingsárum þegar mesta aukning á beinmagni á sér stað og veikindin geta varað í mörg ár.[7] Yfir 95% af hámarksbeinmagni einstaklings er náð fyrir 18 ára aldur en hámarksbeinmagni er að fullu náð um 18,5 ára aldur í mjöðm en við 23 ára aldur í lendhrygg.[8,9] Hjá lystarstolssjúklingum getur beinaukningin því orðið minni og leitt til lægra hámarksbeinmagns eftir að beinvexti er lokið, en það getur ráðið miklu um á hvaða aldri einstaklingur er kominn með beinþynningu vegna aldursbundins beintaps síðar á ævinni. Hámarksbeinþéttni er því mikilvægur þáttur í framtíðarbeinheilsu og hættu á beinbrotum.

Skilgreining Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á beinþynningu byggist á mælingum á beinþéttni með *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA). Beinþynning er skilgreind sem beinþéttni meira en 2,5 staðalfrávikum neðan meðaltals ungra einstaklinga (20-29 ára) með hámarksbeinmagn, og beinrýrnun sem beinþéttni sem er 1,0-2,5 staðalfrávikum neðan þessa meðaltals.[10] Fyrir hvert staðalfrávik sem beinþéttni lækkar, eykst hætta á beinbroti um það bil tvöfalt.[11] Beinþéttni er mæld í lendhrygg og mjöðm sem innihalda hátt hlutfall frauðbeins. Í heild er beinagrind fullorðinna 80% skelbein en í lendhrygg er um 70% frauðbein og um 50% í lærleggshálsi. Frauðbein hefur mikið yfirborð sem leyfir hraðara beinumbrot og því kemur beinþynning frekar fram þar.[12]

Rannsóknir hafa sýnt að hjá ungum konum með lystarstol eru um 20-38% með beinþynningu og um 47-54% með beinrýrnun samkvæmt ofannefndri skilgreiningu.[1,2,13,14] Ungar konur með virkan lystarstols-

sjúkdóm tapa beinþéttni hratt, eða að meðaltali um 2,5% á ári.[15] Undirliggjandi orsök minnkaðrar beinþéttni hjá sjúklingum með lystarstol er flókin og ekki að fullu þekkt, en stafar líklega meðal annars af minni líkamsþyngd, skorti á mikilvægum næringarefnum, vanseytingu kynhormóna, vaxtarhormónsviðnámi með lágum insúlín-líkum vaxtarþætti 1 (IGF-1), hækkun á kortisóli og breytingum á hormónum sem hafa með efnaskipti beina að gera, svo sem leptíni, peptíði YY, adiponectíni, insúlíni og amylíni.[16]

Með bata, þyngdaraukningu og endurkomu tíðablæðinga virðist beintapið ganga til baka að hluta til.[17,18] Sýnt hefur verið fram á að þyngdaraukning sé mikilvæg fyrir endurbata á beinþéttni í mjöðm, en endurkoma tíðablæðinga sé mikilvæg fyrir endurbata á beinþéttni í hrygg.[15] Í klínískum leiðbeiningum amerísku geðlæknasamtakanna er ráðlagt að allir sjúklingar sem greinst hafa með lystarstol og hafa sögu um blæðingastopp í 6 mánuði fari í beinþéttnimælingu.[19]

Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna beinþéttni ungra kvenna með sögu um lystarstol á Íslandi og öðlast betri skilning á mögulegum orsökum lítillar beinþéttni.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn. Rannsóknarþýðið var fundið með því að skoða sjúkraskrár kvenna sem höfðu leitað sér meðferðar hjá átröskunarteymi Landspítala á árunum 2001 til 2009 og farið í beinþéttnimælingu á spítalanum. Þetta tímabil var valið af því að árið 2001 var fyrst sett á stofn teymi um meðferð fullorðinna einstaklinga með átraskanir á geðsviði spítalans. Fóru þá allnokkrir í beinþéttnimælingar. Árin 2004 og 2005 var hlé á starfseminni, en í febrúar 2006 hófst hún á ný og hafa einstaklingar með lystarstol eða sögu um lystarstol markvisst verið sendir í beinþéttnimælingar eftir það. Að jafnaði hafa um 10 nýir sjúklingar á ári greinst með lystarstol hjá teyminu og farið í beinþéttnimælingu. Einnig hafa einstaklingar sem hafa sögu um lystarstol verið beinþéttnimældir þó sjúkdómurinn hafi þróast yfir í lotugræðgi eða aðrar átraskanir þegar leitað var meðferðar. Þátttökuskilyrði í rannsókninni voru að hafa fengið ICD-10 greiningarnar lystarstol (F50.0) eða ódæmigert lystarstol (F50.1)[20] og hafa farið í beinþéttnimælingu í veikindum sínum. Við útilokuðum þær sem voru yngri en 18 ára og eldri en 40 ára við beinþéttnimælinguna. Samanburðarhópur var fenginn úr rannsókn á beinheilsu Íslendinga sem framkvæmd var á árunum 2001-2003 með sama beinþéttnimælitæki. Þar var um að ræða 58 heilbrigðar 30 ára konur, slembiúrtak af Reykjavíkursvæðinu.[21]

Við beinþéttnimælinguna svöruðu konurnar stöðluðum spurningalista. Þar var spurt um tíðablæðingar, lyf, reykingar, fjölskyldusögu um beinþynningu, sjúkdóma, neyslu mjólkurafurða, töku kalks, lýsis og vítamíns, líkamsrækt og beinbrot. Konurnar voru einnig vigtaðar og hæðarmældar.

Upplýsingum var safnað um niðurstöður beinþéttnimælinga og úr spurningalistum ásamt upplýsingum úr sjúkraskrám Landspítala fyrir lystarstolshópinn.

Rannsóknin var þríþætt, í fyrsta lagi samanburður sjúklinga með lystarstol við heilbrigða einstaklinga, í öðru lagi tengsl beinþéttni meðal lystarstolssjúklinga við mögulega áhrifaþætti og í þriðja lagi voru skoðaðir sérstaklega þeir lystarstolssjúklingar sem höfðu farið í beinþéttnimælingu oftar en einu sinni til að meta breytingar í beinþéttni og þætti sem tengdust slíkum breytingum.

Tilskilin leyfi fyrir rannsókninni fengust hjá siðanefnd Landspítala, Persónuvernd og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Tafla I. *Grunnupplýsingar fyrir átröskunarsjúklinga með lystarstol eða sögu um lystarstol og samanburðarhóp við beinþéttnimælingu.*

	Lystarstolshópur (n=40)	Samanburðarhópur (n=58)	p-gildi
Aldur (ár)	21,5 (18,2-36,5)	30 (29-30)	<0,001
Þyngd (kg)	47 (36-69)	69 (47-111)	<0,001
Hæð (cm)	166 ± 7	167 ± 6	0,521
LÞS (kg/m^2)	17,4 (12,3-25,2)	23,6 (18,1-43,7)	<0,001
Lýsi og/eða vítamín (%)	66[a]	40	0,012
Kalktöflur (%)	49[b]	10	<0,001
Líkamsrækt (≥3x í viku) (%)	33[c]	40	0,538
Reykir eða hefur reykt (%)	59[d]	40	0,062
Saga um beinbrot (%)	40[a]	22	0,072
Reglulegar blæðingar (%)	23	85	<0,001
Aldur við upphaf blæðinga (ár)	13 (10-18)[e]	13 (11-17)	0,460
Tekur p-pilluna (%)	23	-	-

Gögn eru sett fram sem meðaltal ± staðalfrávik fyrir normaldreifðar breytur en miðgildi (spönn) fyrir breytur sem ekki eru normaldreifðar. LÞS: Líkamsþyngdarstuðull. [a]n=38, [b]n=37, [c]n=36, [d]n=39, [e]n=27.

Mat á beinþéttni

Beinþéttni var mæld með DXA, Hologic QDR 4500A (Hologic, Bedford MA, Bandaríkjunum) í báðum hópum. Þessi aðferð mælir magn steinefna, aðallega kalks, á flatareiningu (g/cm^2), það er beinþéttni í tvívídd. Beinþéttnimælingar eru almennt gerðar á lendhrygg og vinstri mjöðm. Í lendhrygg er mæld beinþéttni í L1-L4 og í mjöðm er annars vegar mæld beinþéttni í lærleggshálsi og hins vegar í öllum nærenda lærleggs sem samanstendur af lærleggshálsi, lærhnútum og beini milli lærhnúta. Ómarkvísi mælinga í lendhrygg er 1,0% en ómarkvísi mælinga í mjöðm er 1,6%.[22] DXA-tækið getur einnig mælt heildarbeinþéttni fyrir alla beinagrindina, metið líkamsþyngd og magn fitu og mjúkvefs. Mjúkvefur er vefur sem er hvorki fituvefur né beinvefur, en er að stærstum hluta vatn og vöðvar og er magn hans talið endurspegla vöðvamagn líkamans.

Tölfræðileg greining

Gögn eru sett fram sem hlutfall (%) fyrir flokkunarbreytur og sem miðgildi (spönn) fyrir samfelldar breytur sem ekki eru normaldreifðar, en meðaltal ± staðalfrávik fyrir normaldreifðar breytur. Hópar voru bornir saman með t-prófi eða Wilcoxon-Mann-Whitney prófi, kí-kvaðrat prófi og dreifigreiningu (*Analysis of covarince*, ANCOVA) þegar leiðrétt var fyrir breytum. Fylgni var könnuð með fylgnistuðli Pearsons eða Spearmans. Hjá sjúklingum með endurteknar beinþéttnimælingar voru breytingar kannaðar með pöruðu t-prófi eða Wilcoxon signed ranks prófi. Við tölfræðiúrvinnslu var

Tafla II. *Beinþéttni (g/cm²), magn fitu (kg) og mjúkvefjar hjá lystarstolshópi og samanburðarhópi.*

	Lystarstolshópur (n=40)	Samanburðarhópur (n=58)	Munur (%)
Beinþéttni lendhryggur	0,903 ± 0,125	1,066 ± 0,124	15,3*
T-gildi	-1,3 ± 1,2	0,0 ± 1,0	
Beinþéttni lærleggsháls	0,721 ± 0,091	0,874 ± 0,113	17,5*
T-gildi	-1,1 ± 0,8	0,0 ± 1,0	
Beinþéttni nærendi lærleggs	0,805 ± 0,101	0,967 ± 0,111	16,8*
T-gildi	-1,1 ± 0,8	0,0 ± 1,0	
Heildarbeinþéttni beinagrindar	1,065 ± 0,084[a]	1,135 ± 0,082	6,2*
Magn fitu	11,22 ± 4,91[a]	23,61 ± 10,06	52,5*
Magn mjúkvefjar	36,87 ± 5,01[a]	45,63 ± 5,70	19,2*

Gögn eru sett fram sem meðaltal ± staðalfrávik. *p<0,001, [a]n=33.

notast við SPSS 17.0 (IBM, Armonk, New York, Bandaríkjunum) og miðað var við tölfræðilega marktækni við p<0,05.

Niðurstöður

Alls fundust 63 einstaklingar sem höfðu leitað sér meðferðar hjá átröskunarteymi Landspítala og farið í beinþéttnimælingu, en 40 einstaklingar uppfylltu þátttökuskilyrði rannsóknarinnar. Ástæður þess að einstaklingar voru útilokaðir voru að 8 höfðu fengið greiningu á annarri átröskun en lystarstoli, 8 voru eldri en 40 ára við beinþéttnimælinguna, þrír voru yngri en 18 ára og fjórir voru útilokaðar af öðrum ástæðum (vegna beinaukandi lyfja, fíkniefnanotkunar, lystarstolsgreining talin óréttmæt og að gögn fundust ekki). Beinþéttnimælingarnar voru framkvæmdar á árunum 2001 til 2010. Ríflega helmingur rannsóknarhóps (n=23) var með LÞS ≤17,5 við beinþéttnimælingu og uppfyllti því þyngdarviðmið fyrir lystarstol samkvæmt greiningarskilmerkjum ICD-10. Sex einstaklingar höfðu LÞS 17,6-18,4 og 11 voru í kjörþyngd með LÞS 18,6-25,2.

Við söfnun gagna fengust ekki alltaf allar breytur. Í einu tilviki fannst ekki spurningalisti, stundum höfðu ekki fengist svör við öllum spurningunum og upplýsingar um breytur tengdar lystarstoli fundust ekki alltaf í sjúkraskrám. Hjá lystarstolshópnum hafði ekki alltaf verið gerð mæling fyrir allan líkamann með mælingu á heildarbeinþéttni, auk fitu- og mjúkvefjamagns (n=33).

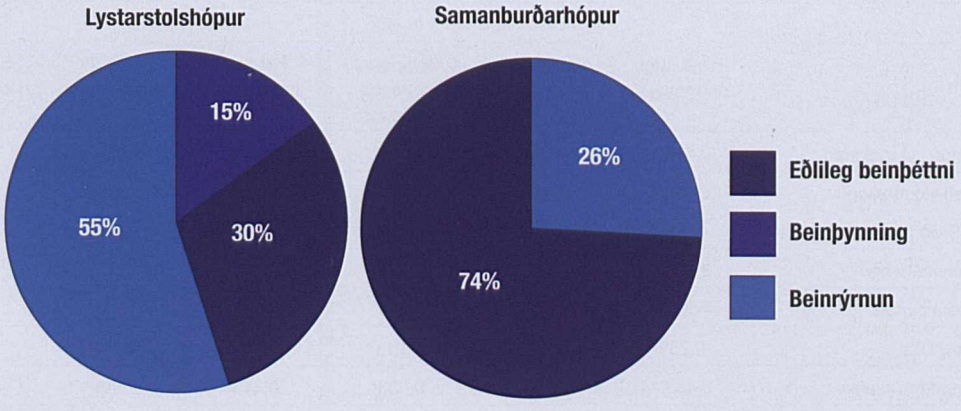
Samanburður lystarstolshóps og viðmiðunarhóps

Konurnar í lystarstolshópnum voru yngri en samanburðarhópurinn og tóku frekar lýsi og/eða vítamín og kalktöflur, og aðeins 23% þeirra voru með reglulegar blæðingar þegar beinþéttnimælingin var gerð (tafla I). Önnur 23% lystarstolssjúklinga tóku p-pilluna og óvíst hversu stór hluti þeirra var með reglulegar blæðingar en þriðjungur þeirra var með LÞS yfir 17,5. Hlutfallslega fleiri í lystarstolshópnum höfðu beinbrotnað en munurinn var ekki marktækur. Þær voru marktækt léttari en samanburðarhópurinn en jafnháar (tafla I). Miðgildi aldurs við upphaf veikinda var 16 ár (spönn 10-31 ár) og hafði átröskunin staðið í 5 (1-19) ár. Minnsta skráða þyngd í veikindum var 41 (27-58) kg og mesta þyngd 56 (45-100) kg.

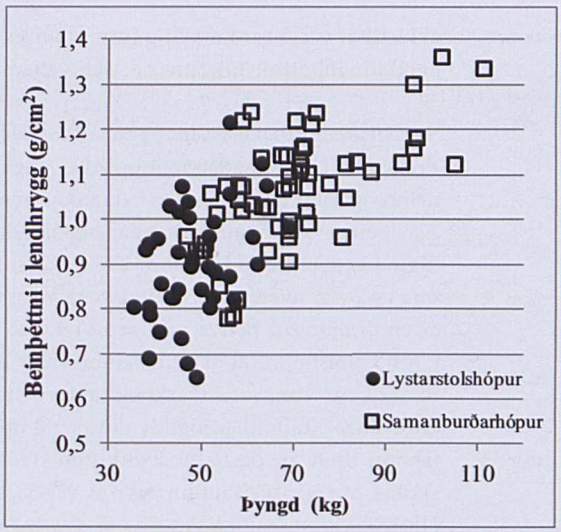
Lystarstolshópurinn var með marktækt lægri beinþéttni en samanburðarhópur (tafla II). Í lendhrygg og mjöðm var 15,3-17,5% munur á beinþéttni milli hópanna og 6,2% munur á heildarbeinþéttni beinagrindar (p<0,001). Þegar leiðrétt var fyrir þyngd minnkaði munurinn á beinþéttni milli hópanna. Eftir leiðréttinguna var munurinn á beinþéttni í lærleggshálsi 9,0% (p=0,004), nærenda lærleggs 9,9% (p=0,001) og ekki var lengur marktækur munur á beinþéttni í lendhrygg og heildarbeinþéttni.

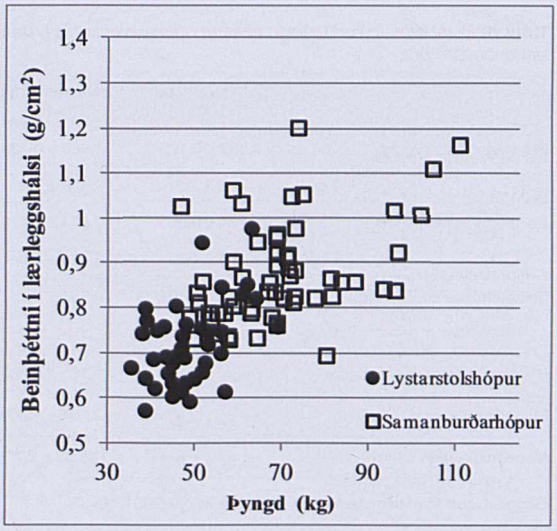
Meðal kvenna með lystarstol var hátt hlutfall með beinrýrnun eða beinþynningu í lendhrygg, lærleggshálsi og/eða nærenda lærleggs. Aðeins 30% kvennanna í lystarstolshópnum höfðu eðlilega beinþéttni á öllum þremur beinsvæðunum samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar, 55% höfðu beinrýrnun eða beinþéttni 1,0-2,5 staðalfrávikum (T-gildi) neðan meðaltals ungra kvenna, og 15% höfðu beinþynningu eða beinþéttni meira en 2,5 staðalfrávikum neðan meðaltals ungra kvenna. Í samanburðarhópnum voru 74,1% kvenna með eðlilega beinþéttni og engin hafði beinþynningu (mynd 1).

Fylgni þyngdar við beinþéttni fannst hjá báðum hópum og virtist samfelld yfir þyngdarskalann (mynd 2). Fylgni mjúkvefjamagns við beinþéttni sýndi svipaðar niðurstöður, en ekki var fylgni milli fitumagns og beinþéttni.



Mynd 1. *Hlutfall beinþynningar (T-gildi ≤-2,5), beinrýrnunar (T-gildi <-1,0 og >-2,5) og eðlilegrar beinþéttni hjá lystarstolshópi og samanburðarhópi.*





Mynd 2. *Beinþéttni í lendhrygg annars vegar og í lærleggshálsi hins vegar sem fall af þyngd.*

Tengsl beinþéttni og annarra þátta meðal lystarstolssjúklinga

Meðal kvenna með lystarstol var mest fylgni beinþéttni við lægstu þyngd í veikindum (r=0,482-0,499, p<0,01) og magn mjúkvefjar (kg) (r=0,443-0,560, p<0,01) (tafla III). Ekki kom fram marktæk fylgni beinþéttni við aldur við beinþéttnimælingu, aldur við upphaf átröskunar, lengd átröskunar, aldur við upphaf blæðinga né tímalengd blæðinga meðal lystarstolshóps. Þær konur sem stunduðu líkamsrækt þrisvar eða oftar í viku voru með marktækt hærri heildarbeinþéttni (6,5%, p=0,040) en hinar sem æfðu minna, en ekki var munur á beinþéttni í lendhrygg eða mjöðm. Ekki var marktækur munur á beinþéttni eftir því hvort konurnar í lystarstolshópnum tóku lýsi og/eða vítamín, tóku kalktöflur, reyktu/höfðu reykt, tóku p-pilluna eða voru með reglulegar blæðingar.

Skoðuð voru nokkur blóðgildi kvenna með lystarstol með tilliti til hugsanlegra tengsla við beinþéttni, meðal annars kalíum og kortisól. Til voru mælingar fyrir kalíum hjá 38 konum og kortisóli hjá 33 konum en þær mælingar voru fæstar gerðar í tengslum við beinþéttnimælinguna. Ekki var fylgni milli beinþéttni og þessara blóðgilda. Þegar skoðuð var beinþéttni kvennanna eftir því hvort fyrir lægju blóðgildi utan viðmiðunarmarka eða ekki, kom í ljós að hjá þeim konum sem höfðu mælst með kalíum undir viðmiðunarmörkum 3,5 mmól/L (n=12) var beinþéttnin marktækt lægri en hjá hinum sem höfðu ekki sögu um kalíumskort (n=26). Þær sem höfðu sögu um kalíumskort höfðu lægri beinþéttni í lendhrygg (8,9%, p=0,048), lærleggshálsi (8,9%, p=0,021), nærenda lærleggs (10,5%, p=0,008) og heildarbeinþéttni (6,4%, p=0,032).

Endurteknar beinþéttnimælingar

Í lystarstolshópnum lágu fyrir fleiri en ein beinþéttnimæling hjá 26 konum með 2,6 (1,2-5,7) ára millibili. Fyrir allan hópinn varð að meðaltali ekki marktæk breyting á beinþéttni milli mælinga en magn fitu jókst um 33,9% (p=0,038). Hugsanlegir áhrifaþættir voru skoðaðir í sambandi við breytingar á beinþéttni og ekki fannst munur eftir því hvort konurnar tóku lýsi og/eða vítamín, tóku kalktöflur né hvort þær reyktu/höfðu reykt.

Er lystarstolshópnum var skipt eftir því hvort konurnar þyngdust eða léttust milli beinþéttnimælinga kom í ljós að þær sem þyngdust bættu á sig 2 (1-31) kg (n=17). Ekki varð breyting á beinþéttni þeirra, en magn fitu jókst um 54,6% (p=0,003) og magn mjúkvefja um 6,6% (p=0,023). Þær sem léttust töpuðu 4 (1-7) kg milli beinþéttnimælinga og lækkuðu í beinþéttni í lærleggshálsi um 6,6% (p=0,030) ásamt því að tapa mjúkvef (6,5%, p=0,028) (n=9).

Hjá þeim konum sem voru að mestu með LÞS yfir 17,5 milli beinþéttnimælinga, óháð þyngdarbreytingu, breyttist beinþéttnin ekki marktækt. Þær konur sem voru með LÞS undir 17,5 milli

Tafla III. *Fylgni beinþéttni við hæð og þyngd hjá lystarstolshópi og samanburðarhópi.*

	Lystarstolshópur (n=40)				Samanburðarhópur (n=58)			
	Beinþéttni lendhryggur	Beinþéttni lærleggsháls	Beinþéttni nærenda lærleggs	Heildar-beinþéttni[a]	Beinþéttni lendhryggur	Beinþéttni lærleggsháls	Beinþéttni nærenda lærleggs	Heildar-beinþéttni
Þyngd við mælingu	0,410**	0,455**	0,368*	0,319	0,604**	0,440**	0,354**	0,390**
Hæð við mælingu	0,336*	0,434**	0,424**	0,350*	0,048	0,085	0,177	0,177
LÞS við mælingu	0,274	0,260	0,164	0,189	0,573**	0,342**	0,255	0,273*
Minnsta þyngd	0,499**	0,482**	0,490**	0,497**	-	-	-	-
Mesta þyngd	0,308[b]	0,290[b]	0,133[b]	0,338	-	-	-	-
Þyngd fitu	0,259	0,190	0,211	0,067	0,178	0,071	0,070	-0,088
Þyngd mjúkvefjar	0,463**	0,560**	0,433*	0,443	0,588**	0,425**	0,455**	0,493**

Fylgnistuðull (r). *p<0,05, **p<0,01, [a]n=33, [b]n=39.
LÞS - Líkamsþyngdarstuðull.

Tafla IV. *Breytingar í beinþéttni (g/cm²), samanburður milli þeirra sem voru með líkamsþyngdarstuðul að mestu undir 17,5 kg/m² milli mælinga og þeirra sem voru það ekki.*

	LÞS >17,5 kg/m² milli mælinga (n=9)	Breyting (%)	LÞS ≤17,5 kg/m² milli mælinga (n=17)	Breyting (%)
Beinþéttni lendhryggur	0,059 ± 0,109	7,6 ± 15,3	-0,011 ± 0,058	-1,0 ± 6,8
Beinþéttni lærleggsháls	0,024 ± 0,075	3,7 ± 11,6	-0,053 ± 0,060	-7,1 ± 7,9**
Beinþéttni nærendi lærleggs	0,033 ± 0,090	4,3 ± 11,7	-0,043 ± 0,061	-5,5 ± 8,0*
Heildarbeinþéttni beinagrindar	0,028 ± 0,040[a]	2,7 ± 4,1	-0,012 ± 0,068[b]	-0,9 ± 6,6
Þyngd (þyngdarbreyting kg)	6 ± 12	14,8 ± 29,3	1 ± 3	2,2 ± 7,2

Gögn eru sett fram sem meðaltal ± staðalfrávik. *p<0,05, **p<0,01, [a]n=6, [b]n=12.

beinþéttnimælinga lækkuðu í beinþéttni í lærleggshálsi um 7,1% (p=0,004) og í nærenda lærleggs um 5,5% (p=0,015) (tafla IV).

Umræða

Rannsóknin skoðaði beinþéttni hjá ungum konum sem hafa greinst með lystarstol á Íslandi. Niðurstöður sýndu að beinþéttni í lendhrygg og mjöðm hjá lystarstolshópnum var 15,3-17,5% lægri en í heilbrigðum ungum konum sem náð hafa hámarksbeinþéttni. Hjá báðum hópum var sterk fylgni beinþéttni við þyngd og mjúkvefjamagn. Meðal lystarstolssjúklinga var einnig sterk fylgni beinþéttni við lægstu þyngd í veikindum. Beinþéttni lystarstolssjúklinga sem höfðu endurtekið farið í beinþéttnimælingu breyttist að jafnaði ekki marktækt milli mælinga en þær sem léttust milli mælinga lækkuðu í beinþéttni í lærleggshálsi. Þær konur sem voru með LÞS >17,5 milli beinþéttnimælinga töpuðu einnig beinþéttni í nærenda lærleggs.

Líkt og erlendar rannsóknir, staðfesti þessi rannsókn tengsl lágrar beinþéttni við lystarstol.[1,13-15,18,23] Beinþéttni í lendhrygg var 15,3% lægri eða 1,3 staðalfrávikum neðar en samanburðarhópur og í lærleggshálsi 17,5% lægri eða 1,1 staðalfráviki neðar. Svipaðar niðurstöður sýndi spænsk rannsókn, þar var beinþéttni 1,2-1,4 staðalfrávikum neðar í lendhrygg og mjöðm heldur en hjá samanburðarhópi.[13] Í þessari rannsókn höfðu 55% lystarstolssjúklinga beinrýrnun og 15% beinþynningu á að minnsta kosti einu mældu beinsvæði, en aðeins 30% höfðu eðlilega beinþéttni. Sambærilegar erlendar rannsóknir hafa sýnt að um helmingur lystarstolssjúklinga hafi beinrýrnun og um þriðjungur hafi beinþynningu.[1,2,13,14,23] Þessi munur á tíðni beinþynningar skýrist væntanlega af valskekkju, því alvarleiki sjúkdómsins getur verið misjafn milli rannsóknarhópa. Í rannsókninni voru ekki nema 57,5% með LÞS ≤17,5 þegar beinþéttnimælingin var gerð, sem er eitt greiningarskilmerkja lystarstols.

Fylgni beinþéttni við þyngd var svipuð meðal lystarstolshóps og samanburðarhóps. Athyglisvert er að sjá að þessi fylgni virðist vera nokkuð samfelldur ferill og sams konar samband milli þyngdar og beinþéttni hjá bæði lystarstolshópi og samanburðarhópi. Út frá því má álykta að hámarksbeinmagn sem einstaklingur almennt nái sé í hlutfalli við þyngd, það sé kostur að vera þyngri þegar hámarksbeinmagni er náð. Jafnvel ennþá sterkari fylgni var milli beinþéttni og mjúkvefjamagns. Samræmist það öðrum rannsóknum[9,15,24] og virðist mjúkvefur því vera mikilvægasti hluti þyngdaraukningar fyrir bata beinanna á þessum aldri. Ef til vill gæti inngrip sem miðaði að því að auka vöðvamassa sem hluta af meðferð til þyngdaraukningar verið árangursríkt til að auka beinþéttni lystarstolssjúklinga. Því til stuðnings má benda á að heildarbeinþéttni var hærri meðal þeirra sem stunduðu líkamsrækt þrisvar sinnum eða oftar í viku heldur en hinna. Svörun beina við líkamlegri áreynslu hjá lystarstolssjúklingum hefur þó lítið verið rannsökuð, sérstaklega hvort jákvæð áhrif komi fram hjá þessum hópi. Nýleg rannsókn gefur til kynna að það skipti ekki aðeins máli hvers konar líkamsrækt sé stunduð, heldur einnig á hvaða stigi sjúkdómsins hún sé iðkuð. Ofhreyfing, eins og sífelld ganga á veikindatímabili, getur hugsanlega sett sjúkling í meiri hættu á lágri beinþéttni í hrygg og heildarbeinþéttni, en kraftæfingar með mikilli þyngd geta stuðlað að hækkaðri beinþéttni í lærleggshálsi og heildarbeinþéttni í afturbata sjúkdóms.[25] Auk fylgni við mjúkvefjamagn var fylgni beinþéttni mest við minnstu þyngd í veikindum meðal lystarstolshóps og því er mikilvægt að koma í veg fyrir mikið þyngdartap í veikindunum.

Beinþéttni lystarstolssjúklinga sem höfðu oft farið í beinþéttnimælingu breyttist að jafnaði ekki marktækt milli mælinga. Hjá þeim sem léttust lækkaði beinþéttnin í lærleggshálsi en ekki varð marktæk breyting á beinþéttni hjá þeim sem þyngdust. Rannsóknir hafa þó sýnt að með þyngdaraukningu hækki beinþéttnin að hluta til. Til dæmis hefur verið sýnt að beinþéttni hækkaði um 1,6% í lærleggshálsi, 4,4% í nærenda lærleggs og 1,3% í lendhrygg hjá konum sem þyngdust um 10% eða meira.[13] Í annarri rannsókn var sýnt að með þyngdaraukningu og endurkomu tíðablæðinga jókst beinþéttnin um 3% í lendhrygg og 2% í mjöðm á ári en árlegt beintap var 2,5% hjá konum með virkan sjúkdóm.[15] Gera má ráð fyrir að í það minnsta þær konur í rannsókn okkar sem voru með LÞS >17,5 milli mælinga hafi verið með virkan sjúkdóm. Hjá þeim lækkaði beinþéttnin árlega um 2,7% í lærleggshálsi og um 2,1% í nærenda lærleggs á þeim 2,6 árum sem liðu að meðaltali milli beinþéttnimælinga, þrátt fyrir litla sem enga þyngdarbreytingu. Erfitt er að meta breytingar út frá tveimur mælingum, því það hlýtur að skipta máli hvað gerðist í millitíðinni. Lystarstol getur verið mjög sveiflukenndur sjúkdómur þar sem skiptast á sveltitímabil með undirþyngd og tímabil þar sem átröskunin tekur á sig aðra mynd og einstaklingar missa sig í átköst eða ofát og þyngjast. Þær konur sem voru með LÞS að mestu yfir 17,5 milli mælinga hækkuðu hins vegar ómarktækt í beinþéttni á öllum mældum beinsvæðum, en líklega hefur tími milli mælinga í hluta tilfella verið of stuttur til að bati kæmi fram. Þetta bendir þó til þess að mikilvægt sé að halda LÞS yfir 17,5 til að viðhalda beinþéttni. Nákvæmara viðmið

um það við hvaða ástand líkaminn fer að bæta beinþéttnina fannst í rannsókn sem sýndi fram á að beinþéttni hækkaði ekki nema LÞS væri yfir 16,4 ± 0,3.[18]

Ekki var munur á líkamshæð milli lystarstolshóps og samanburðarhóps sem bendir til þess að konurnar með lystarstol hafi náð fullri hæð, enda yfir 18 ára aldri. Beinbrotatíðni var tæplega tvisvar sinnum hærri meðal lystarstolssjúklinga, þó munurinn væri ekki tölfræðilega marktækur. Í lystarstolshópnum var ekki fylgni milli beinþéttni og aldurs við beinþéttnimælingu, aldurs við upphaf átröskunar, lengd átröskunar, aldurs við upphaf blæðinga né tímalengd blæðinga. Nokkuð kom á óvart að ekki skyldi vera fylgni milli beinþéttni og lengdar átröskunar en margar erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á slíka fylgni[18,26,27] en þó ekki allar.[13,14] Hugsanleg skýring er að sjúklingar með lystarstol geta verið í talsverðum þyngdarsveiflum á veikindatímanum. Áhugavert var að þeir sjúklingar sem höfðu liðið kalíumskort höfðu lægri beinþéttni en hinar. Kalíumskortur bendir líklega til viðvarandi og mikillar losunarhegðunar hjá sjúklingum til að stýra þyngd sinni. Sjúklingarnir stunda þá uppköst eða misnota hægðalyf eða þvagræsilyf. Uppköst og misnotkun þvagræsilyfja geta valdið blóðlýtingu og misnotkun hægðalosandi lyfja getur valdið blóðsýringu. Vegna takmarka gagnanna var ekki hægt að útskýra tengslin nánar, en mælingar á elektrólýtum eru hluti af venjubundinni skoðun hjá sjúklingum sem leita meðferðar vegna átröskunar. Þessar niðurstöður um tengsl kalíumskorts og beinþéttni eru aðeins tilgáta en þarf að skoða nánar.

Helstu annmarkar þessarar rannsóknar voru að rannsóknarhópurinn var ekki einsleitur við beinþéttnimælingu og aldursspönn, lengd veikinda ólík og þyngdarspönn allvíð. Þannig var rúmur fjórðungur rannsóknarþýðis innan kjörþyngdarmarka við mælinguna. Allir áttu þó sameiginlegt að vera með virka átröskun við beinþéttnimælingu og hafa greinst með lystarstol í veikindaferlinu. Einnig var lystarstolshópurinn talsvert yngri en samanburðarhópurinn, allt niður í 18 ára, og hugsanlega voru ekki allar konurnar búnar að ná hámarksbeinþéttni sinni í lendhrygg þó henni sé náð í mjöðm við þann aldur. Rannsóknarhópurinn var ungur og sá munur sem var á hópunum með tilliti til beinbrota gæti hafa reynst tölfræðilega marktækur ef yngri samanburðarhópur hefði staðið til boða. Takmarkaðar upplýsingar um brot fengust úr spurningalista við beinþéttnimælingu og vitum við því ekki hvort um var að ræða háorku- eða lágorkubrot, en það hefði líka verið fróðlegt að skoða. Einnig var stærð rannsóknarhóps frekar lítil og því erfiðara að fá tölfræðilega marktækar niðurstöður. Það er bein afleiðing af því hve lystarstol er sjaldgæfur sjúkdómur, og er reyndar einnig vandamál í öðrum rannsóknum af svipuðum toga.

Engin viðurkennd eða áhrifarík lyfjameðferð er til sem verndar eða bætir beinþéttni hjá þessum sjúklingahópi. Ennþá hafa tilraunir með að gefa bisfosfonöt, estrógen, testósterón eða vaxtarhormón, IGF 1, borið takmarkaðan árangur.[28] Þó benda nýlegar rannsóknir til að bisfosfonöt geti aukið beinþéttni í hrygg hjá fullorðnum lystarstolssjúklingum og aukið beinþéttni í lærleggshálsi hjá unglingsstúlkum með lystarstol.[29,30] Lyfin eru ekki skráð hér á landi með þessa ábendingu og ætti að nota þau með mikilli varúð hjá þessum unga sjúklingahópi þar til sterkari vísbendingar eru um gagnsemi þeirra. Þá hefur nýlega verið sýnt fram á að með estrógenplástri eða smáum estrógenskömmtum um munn jókst beinþéttni á 18 mánaða tímabili í lendhrygg og mjöðm hjá unglingsstúlkum með lystarstol um 2,3% og 1,1%.[31]

Mikilvægasta meðferðin til að auka beinþéttni hjá sjúklingum með lystarstol er að hjálpa þeim að ná kjörþyngd og koma líkamsstarfsemi í eðlilegt horf. Samhliða næringarmeðferð þarf að huga að sálfræðimeðferð og annarri geðmeðferð eftir því sem við á.[13,15,32] Hjá þessum ungu einstaklingum er hætt við að hámarksbeinmassi verði að öðrum kosti mun lægri en ella.

Lokaorð

Beinþynning er algeng hjá lystarstolssjúklingum og virðist líkamsþyngd þeirra vera sá þáttur sem hefur mest áhrif þar á. Reyndar virðast tengsl beinþéttni og líkamsþyngdar vera nokkuð samfelldur ferill sem bendir til að ungar konur undir kjörþyngd séu í hættu á að ná lægri hámarksbeinmassa og þróa beinþynningu frekar en kynsystur þeirra sem eru í eðlilegum holdum.

Þakkir

Þakkir fær Helga Magnúsdóttir geislafræðingur fyrir aðstoð við að afla gagna.

Heimildir

1. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. Ann Intern Med 2000; 133: 790-4.
2. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. Arch Intern Med 2005; 165: 561-6.
3. Milos G, Spindler A, Schnyder U, Fairburn CG. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. Br J Psychiatry 2005; 187: 573-8.
4. Helverskov JL, Clausen L, Mors O, Frydenberg M, Thomsen PH, Rokkedal K. Trans-diagnostic outcome of eating disorders: A 30-month follow-up study of 629 patients. Eur Eat Disord Rev 2010; 18: 453-63.
5. Sigurðardóttir A, Pálsson SP, Þorsteinsdóttir G. Lystarstol 1983-2008 - innlagnir, sjúkdómsmynd og lifun. Læknablaðið 2010; 96: 747-53.
6. Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2006; 39: 87-100.
7. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1060-5.
8. Lin YC, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Johnston CC, et al. Peak spine and femoral neck bone mass in young women. Bone 2003; 32: 546-53.
9. Sigurðsson G, Valdimarsson Ö, Kristinsson JÖ, Stefánsson S, Valdimarsson S, Knútsdóttir HB, et al. Hámarksbeinmagn íslenskra kvenna. Læknablaðið 1998; 84: 96-105.
10. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1-129.
11. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341: 72-5.
12. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 2003; 921:1-164.
13. Olmos JM, Valero C, del Barrio AG, Amado JA, Hernandez JL, Menendez-Arango J, et al. Time course of bone loss in patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2010; 43: 537-42.
14. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. Int J Eat Disord 2008; 41: 284-7.
15. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2931-7.
16. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 376-82.
17. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2000; 28: 107-12.
18. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. Eur J Endocrinol 1998; 139:276-83.
19. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 2006; 163(7 Suppl): 4-54.
20. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization, Genf 1993.
21. Gudmundsdottir SL, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Age-related decline in bone mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound in a population-based sample of both sexes: identification of useful ultrasound thresholds for osteoporosis screening. J Clin Densitom 2005; 8: 80-6.
22. Sigurðsson G, Óskarsdóttir D. Mismikil beinþynning í lendhrygg og lærleggshálsi. Læknablaðið 1996; 82: 621-6.
23. Hofman M, Landewe-Cleuren S, Wojciechowski F, Kruseman AN. Prevalence and clinical determinants of low bone mineral density in anorexia nervosa. Eur J Intern Med 2009; 20: 80-4.
24. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4177-85.
25. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Cote P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. Med Sci Sports Exerc 2011; 43: 755-63.
26. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4489-96.
27. Wong S, Au B, Lau E, Lee Y, Sham A, Lee S. Osteoporosis in Chinese patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2004; 36: 104-8.
28. Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2008; 19: 465-78.
29. Miller KK, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Gleysteen S, Schoenfeld D, et al. Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2081-8.
30. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3179-85.
31. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. J Bone Miner Res 2011; 26: 2430-8.
32. Legroux-Gerot I, Vignau J, Collier F, Cortet B. Factors influencing changes in bone mineral density in patients with anorexia nervosa-related osteoporosis: the effect of hormone replacement therapy. Calcif Tissue Int 2008; 83: 315-23.

ENGLISH SUMMARY

Bone mineral density of young women with history of anorexia nervosa

Runarsdottir RG, Thorsteinsdottir G, Indridason OS, Sigurdsson G

Objective: A decrease in bone mineral density (BMD) is frequently seen in patients with anorexia nervosa (AN). This study was designed to assess BMD of young Icelandic women with current or previous history of AN and identify predictors which might be targets for preventive measures.

Material and methods: The study was retrospective. Participants were women aged 18-40 years, with diagnosis of AN (F50.0, F50.1) attending the anorexia unit at Landspítali – The National University Hospital of Iceland - in 2001-2009, who had undergone measurement of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry. A control group consisted of 58 healthy 30 years old women participating in a study of bone health in 2001-2003.

Results: At time of BMD measurement the median body mass index (BMI: kg/m^2) in the AN group (n=40) was 17.4 (12.3-25.2) compared to 23.6 (18.1-43.7) in the control group (p<0,001). Lumbar spine and hip BMD were 15.3-17.5% lower in AN patients than in control subjects (p<0.001). In both groups there was a strong correlation between BMD and body weight (r=0.354-0.604, p<0.05) and lean mass (r=0.425-0.588, p<0.05). Among patients with AN a correlation was also seen between BMD and lowest weight during the illness (r=0.482-0.499, p<0.01). Among the 26 AN patients who had repeated BMD measurement, a significant decrease in BMD at femoral neck (-6.6%, p=0.030) was observed in those who lost weight between the measurements (n=9). Those who had BMI ≤17.5 between BMD measurements lost 5.5-7.1% of the BMD at the hip (p<0.05).

Conclusion: Young women with AN have 15% lower bone mass than healthy young women. The relationship between BMD and body weight seems to be a continuum across disease states. Increased body weight may be the most important factor for recovery of bone mass in AN patients.

Key words: *bone mineral density, anorexia nervosa, peak bone mass, body weight.*

Correspondence: *Gunnar Sigurðsson, gunnars@landspitali.is*

[1]Faculty of Medicine, University of Iceland, [2]Department of Psychiatry, Eating Disorder Unit, Landspítali - The National University Hospital of Iceland, [3]Department of Nephrology, Landspítali, [4]Department of Endocrinology, Landspítali.



Öndvegissúla



Alendronat Actavis

– Til meðferðar við beinþynningu eftir tíðahvörf
70 mg tafla einu sinni í viku

actavis

Sérlyfjatexti á bls. 559

Serúlóplasmín og járn. Tengsl við Alzheimersjúkdóm og Parkinsonsjúkdóm

Þorkell Jóhannesson[1] prófessor úr embætti, **Jakob Kristinsson**[1] lyfjafræðingur, **Guðlaug Þórsdóttir**[2] læknir, **Jón Snædal**[2] læknir

ÁGRIP

Serúlóplasmín (Cp) er svokallaður multi-kopar oxídasi, sem in vivo oxar Fe^{2+} í Fe^{3+} og afoxar jafnframt súrefni að fullu í vatn. Cp tryggir að Fe^{3+} geti bundist transferríni og að magn hvarfgjarns Fe^{2+} haldist í lágmarki. Í miðtaugakerfinu er það einkum bundið örmum stirnufrumna með glýkósýlfosfatidýlinósítól-tengi í námunda við æðar. Í Cp eru fjögur virk koparatóm og er festing þeirra óskylt ferli myndunar próteinhluta ensímsins. Í Cp-þurrð í blóði (aserúlóplasmínemía) er alger vöntun á Cp og áberandi járnraskanir í miðtaugakerfinu og utan þess. Í Parkinsonsjúkdómi (PD) er bæði Cp-þéttni og oxunarvirkni í sermi minnkuð, samfara áberandi járnsöfnun í svartsviðið í miðheila. Cp gæti hamlað uppkomu PD með því að binda járn í neurómelaníni og varna oxunarskemmdum í orkukornum taugunga í svartsviði. Ríkur erfðaþáttur er í PD og breytingar í Cp-genum gætu tengst erfðamynstrinu. Í Alzheimersjúkdómi (AD) er oxunarvirkni Cp minnkuð í sermi, en ekki þéttni þess. Breytingar í Cp-genum virðast ekki tengjast AD. Við AD eru bæði járnraskanir og vöntun á kopar í heilanum. Koparskortur gæti valdið truflun á myndun virks Cp auk annarra koparensíma í heila. Ætla má að truflað Cp-virkni, og þar með raskaður járnbúskapur, skipti máli við PD og við AD ásamt hugsanlega truflunum á öðrum koparensímum.

Inngangur

[1]Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði Háskóla Íslands, [2]öldrunarlækningadeild Landspítala Landakoti.

Fyrirspurnir: Jón Snædal
jsnaedal@landspitali.is

Árið 2003 birtu þrír höfundanna (ÞJ, JK og JS) yfirlitsgrein í *Læknablaðinu* um rannsóknir á þremur oxavarnarensímum (serúlóplasmíni (Cp) í sermi, súperoxíðdismútasa (SOD1) í rauðum blóðkornum og glútatíonperoxídasa (GPX) í blóði) í hrörnunarsjúkdómum í miðtaugakerfi í mönnum og sauðfé.[1] Í mönnum var leitast við að rannsaka Alzheimersjúkdóm (AD) og Parkinsonsjúkdóm (PD), en auk þess hreyfitaugungahrörnun (*amyotrophic lateral sclerosis*), Downsheilkenni og Wilsonsjúkdóm og til samanburðar fór fram rannsókn á einhverfu.

Rannsóknir á SOD1 og GPX gáfu ekki einhlítar niðurstöður. Greina mátti hins vegar ákveðin mynstur minnkaðrar Cp-oxídasavirkni og þéttni í AD og PD. Þetta varð endanlega ljóst þegar fyrir lágu niðurstöðutölur úr tvennum tvenndarrannsóknum (*age- and gender-matched studies*) á Alzheimersjúklingum annars vegar og tveimur tvenndarrannsóknum á Parkinsonsjúklingum hins vegar.[2-5] Rannsóknir á sjaldgæfum arfbundnum sjúkdómi, Cp-þurrð í blóði (*aceruloplasminemia*), sýna að Cp er nauðsynlegt fyrir rétta stýringu á járnbúskap í líkamanum, og bæði við AD og PD eru þekktar járnútfellingar og/eða truflanir á járnbúskap í heila. Á grundvelli þessara rannsókna og annarra nýlegra sem síðar greinir, var því ályktað að röskun á járnbúskap í heila og minnkuð virkni, með eða án minnkaðrar þéttni Cp, dæmt út frá gildum í sermi, gætu verið marktækir þættir í meingerð þessara sjúkdóma.

Greinin barst: 12 apríl 2012, samþykkt til birtingar 12. sept. 2012.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.

Leitast er við að gefa stutt yfirlit yfir serúlóplasmín, Cp-þurrð og gildi Cp fyrir járnbúskap, röskun á járni í heila við AD og PD og Cp-þéttni og virkni (oxídasavirkni; oxunarvirkni) í sermi við AD og PD. Í lokaorðum eru settar fram nokkrar fyllri ályktanir og spáð í frekari rannsóknir. Yfirlitið er miðað við árslok 2011.

Serúlóplasmín (Cp): Gerð, verkun og myndun

Tveir sænskir vísindamenn lýstu því árin 1947-1948 að þeir hefðu einangrað α-glóbúlín í plasma, sem við venjulegar aðstæður hefur að geyma um og yfir 90% af öllum kopar í plasma/sermi og ber bláan lit. Þeir gerðu einnig grein fyrir öðru glóbúlíni í plasma, sem inniheldur járn en ekki kopar. Fyrra próteinið nefndu þeir *serúlóplasmín (ceruloplasmin; Cp)* eftir bláa litnum („hið himinbláa prótein í plasma"), en hið síðara *transferrín (Tf)* vegna járninnihalds og getu til þess að flytja járn.[6,7] Síðari rannsóknir hafa svo sýnt að þessi tvö prótein eru að miklu leyti samtengd að verkunum. Árið 1966 birtust þannig grundvallarrannsóknir sem sýndu, að Cp væri oxídasi og skipti meginmáli fyrir rétta oxun á ferrójárni í ferríjárn, sem binst transferríni.[7,8]

Hjá mönnum eru 1046 amínósýrur í einum streng í sameind Cp og sameindaþunginn er 132 kDa. Gen Cp er staðsett á litningi 3 (3q23-25). Gensvæði Tf og transferrínviðtækja (Tfr) eru þar mjög nærri. Þetta hefur fætt af sér hugmyndir um að á litningi 3 gæti verið setur fyrir einhvers konar „járnstýristöð".[7,9]

Í sameind Cp eru alls 6 koparatóm sem hnituð (*coordinated*) eru með nokkuð mismunandi hætti við atóm í sameindinni. Fjögur þessara atóma mynda svokölluð virk sæti þar sem koparatómin oxast og afoxast á víxl. Sameind Cp fær við þetta eiginleika oxídasa. Eitt þessara koparatóma er staksett og gefur efninu bláan lit. Hin þrjú koparatómin eru saman í hnapp (*tricluster*). Blálitaða atómið er talið taka við rafeindum frá áverk-

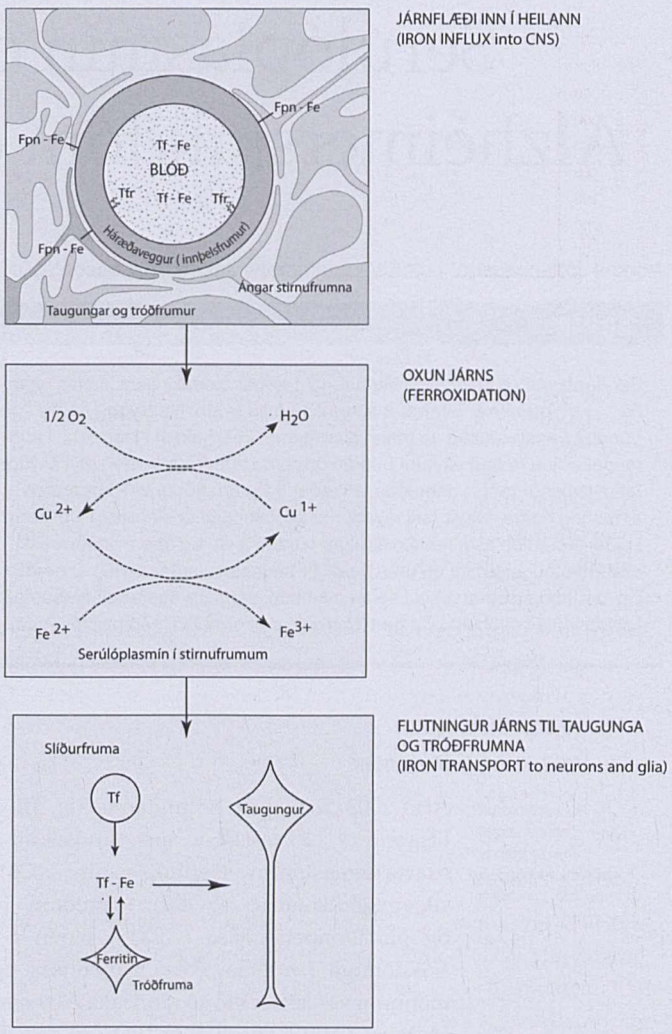
unarefninu, sem í fyrstu röð er ferrójárn, og flytur rafeindir yfir á hnappsettu koparatómin. Samtímis oxast ferrójárn í ferríjárn, sem er forsenda fyrir bindingu járns í transferrín. Súrefni afoxast því næst að fullu í vatn fyrir tilstilli hnappsettu atómanna. Vegna þess hve oxun á járni er ríkjandi í verkun Cp er það oft nefnt ferroxídasi (sjá mynd 1) og er talið til svokallaðra multi-kopar-oxídasa. Meðal multi-kopar-oxídasa er hephaestín, sem verkar mjög hliðstætt við Cp og skiptir meginmáli við frásog á járni frá meltingarvegi. Það er einnig í miðtaugakerfinu, en mest í heilaberki og þar á meðal í taugungum þar sem Cp er einkum í stirnufrumum (*astrocytes*) og mest í svartsviðinu (*substantia nigra*). Samþætting þessara ensíma er óljós, en tilraunir benda til þess að þau hafi samverkandi verkun.[10] Annar þekktur oxídasi í þessum flokki er askorbínsýruoxídasi.[7, 9]

Við súrefnisríkar aðstæður *in vivo* oxast ferrójárn (Fe^{2+}) greiðlega í ferríjárn (Fe^{3+}). Þessi sjálfsprottnu efnahvörf eru samt hvorki öll á einn veg né „hrein". Ein slík hvörf eru svokölluð Fenton-hvörf: $Fe^{2+} + H_2O_2 => Fe^{3+} + \bullet OH + OH^-$. Í slíkum tilvikum myndast stakeind, hýdroxýlfríhópur (•OH), sem veldur umtalsverðum vefjaskemmdum þar nærri sem hún myndast. Rökrétt er að ætla að hætta á Fenton-hvörfum aukist eftir því sem ferroxídasavirkni Cp er minni. Allar líkur eru þess vegna á því að megingildi Cp við oxun á járni sé að tryggja að járnatómin komist sem minnst í samband við oxandi efni í umhverfinu (í dæminu að ofan H_2O_2). Auk þess að hafa beina ferroxídasavirkni hefur Cp áhrif á stöðugleika ferróportíns (Fpn), sem ber tvígilt járn út um himnur ýmissa frumna (*carrier*).[9, 10]

Þótt ferrójárn sé án efa aðaláverkunarefni Cp, er vel hugsanlegt að það geti einnig oxað fleiri efni í líkamanum. Hér má nefna kopar, sem getur hvarfast eins og járn í Fenton-hvörfum. Hverfandi lítið er hins vegar af fríum kopar í líkamanum við venjulegar aðstæður. Mun meiri athygli vekur að Cp getur sennilega oxað katekólamín (dópamín, noradrenalín) og stuðlað að myndun dópamín-melaníns (neurómelaníns).[9] Um þetta ræðir nánar í kaflanum um PD.

Cp er svokallað bráðafasaprótein (*acute phase reactant*) og þéttni þess og/eða virkni í sermi eykst því við sýkingar, bólgur og meiðsl, en einnig á meðgöngu, við öldrun og jafnvel vegna lyfja. Í samræmi við þetta eru það svokallaðir frumuhvatar (*cytokines*), sem ráða mestu um tjáningu á Cp-geninu (á litningi þrjú). Cp-genið er ríkulega tjáð í frumum í lifur, en einnig í mörgum öðrum líffærum, meðal annars í miðtaugakerfi. Kopar er ekki ákvarðandi efni við tjáningu á Cp-geninu, en við koparskort er hætt við að oxunarvirkni Cp minnki.[7, 11, 12]

Koparatómin eru fest inn í apóserúlóplasmín (próteinhluta sameindarinnar) af sérstöku ensímkerfi (P-týpu ATP-asa; ATP7B) sem staðsett er í útfærslugöngum (seytugöngum) frumna, einkum í lifur en einnig í öðrum frumum. Í lifur ræður ensímkerfi þetta einnig útskilnaði á kopar í galli. Gen þessa ensíms er á litningi 13 (13q14,3). Ferð kopars inn í lifrarfrumur (eða aðrar frumur) og festing kopars í apóserúlóplasmím til hins fullmótaða ensíms hólóserúlóplasmíns er flókið ferli.[13] Af þessu og framansögðu má því enn fremur álykta að myndun apóserúlóplasmíns annars vegar og festing kopars í það hins vegar, séu tveir svo aðskildir ferlar að við ákvarðanir á Cp í sermi skuli ætíð ákvarða bæði þéttni og oxunarvirkni þess. Hluti af seyttu Cp í sermi (10-20%) er koparlaust (óvirkt apóserúlóplasmín).[7] Þéttni Cp var í rannsóknum höf-

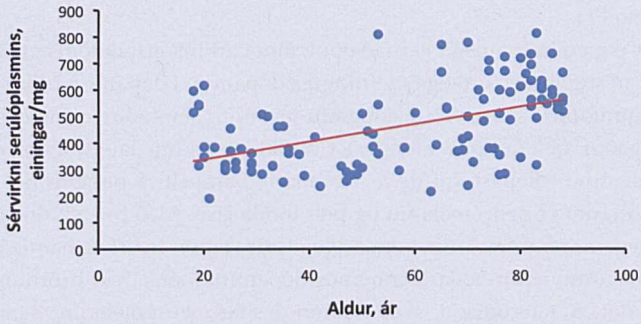


Mynd 1. *Stílfærð mynd sem sýnir innferð járns í miðtaugakerfið (efst), oxun járns (ferroxidation) af völdum serúlóplasmíns (Cp) í stirnufrumum (astrocytes) (í miðju) og flutning járns til taugunga (neurons) og tróðfrumna (glia) (neðst). – Járnhlaðið (Fe^{3+}) transferrín (Tf-Fe) í blóði binst við transferrínviðtæki (Tfr) í innþeli háræða í heila. Járnið losnar þar frá Tf, er afoxað (Fe^{2+}) og binst við himnuprótein (Fpn-Fe), sem ber tvígilt járn yfir himnu frumna. Cp fest við anga stirnufrumna (astrocytal end feet) stöðustillir Fe^{2+} á Fpn og oxar það í Fe^{3+}, sem bundið Tf flyst til taugunga og í ferritínbirgðir í tróðfrumum.*

unda ákvörðuð með mótefnamælingu, sem af hálfu framleiðanda er talin sérhæf.

Cp-sérvirkni er reiknuð stærð yfir oxunarvirkni Cp í hlutfalli við massa og er vísbending um gæði ensímsins. Í sermi 112 einstaklinga af báðum kynjum í viðmiðunarhópum við rannsóknir höfunda2, 3, 5 fór sérvirkni Cp hækkandi með aldri. Hækkandi aldur gæti því hjá venjulegu fólki leitt til aukinnar festingar á kopar í Cp og aukinnar virkni (mynd 2).

Wilsonsjúkdómur er víkjandi arfbundinn sjúkdómur þar sem breytingar eru á áðurnefndu geni á litningi 13. Mjög margar breytingar eru þekktar í þessu geni, sem allar leiða til Wilsonsjúkdóms. Þar á meðal er ein genbreyting sem telst vera sérís lensk (*7-bp deletion in exon 7*).[14] Í Wilsonsjúkdómi er útskilnaður á kopar minnkaður með eftirfarandi útfellingum á kopar í vefjum, meðal annars í miðtaugakerfi. Þéttni Cp í sermi er einnig verulega minnkuð, en nokkuð Cp myndast utan lifrar.[14]



Mynd 2. *Sérvirkni serúlóplasmíns (Cp-specific activity) eftir aldri í sermi 112 heilbrigðra einstaklinga (konur 51, karlar 61). Aðhvarfslínan sýnir að sérvirknin eykst marktækt með aldri (línuleg aðhvarfsgreining: P<0,001).*

Cp kemst ekki úr blóði og inn í miðtaugakerfið. Cp í heila er því myndað þar og er seytt í einhverjum mæli frá þekjufrumum í heilahvelum og æðabeðum (*plexus choroideus*) í heilahvelunum. Mest af Cp í heila myndast í stirnufrumum (*astrocytes*), en það eru stærstu tróðfrumurnar í heilanum (*glia*). Þessar frumur hafa marga arma sem liggja víða um taugavefinn. Í mynd 1 er stílfært sýnt hvernig armarnir tengjast þekjufrumum (í háræðum í heila). Cp, sem myndast í stirnufrumunum, er bundið við yfirborð þeirra (við enda armanna) með glýkósýlfosfatídýlinósítól-tengi, GPI-tengi. Cp-GPI virðist vera sömu gerðar og seytt Cp.[10, 15, 16]

Cp-þurrð í blóði (aceruloplasminemia) og gildi Cp fyrir járnbúskap

Árið 1987 greindu japanskir vísindamenn frá athyglisverðri sjúkdómsmynd í 52 ára gamalli japanskri konu sem hafði einkenni frá miðtaugakerfi (frá djúphnoðum; *basal ganglia*), sykursýki og hrörnunarbreytingar í nethimnu augna, samfara útfellingum á járni – og algera vöntun á Cp í sermi. Erfðafræðileg greining á þessum sjúklingi, og litlu síðar víðar um heim á sjúklingum með sams konar einkenni, leiddu í ljós að orsökin myndi vera arfbundnar breytingar (*loss of function mutations*) í Cp-geninu. Þessi sjúkdómur fékk því heitið *aceruloplasminemia*, sem hér er nefnt Cp-þurrð í blóði.[8, 16] Sjúkdómurinn er víkjandi arfbundinn sjúkdómur sem hefur verið greindur víða, en þó ekki á Íslandi svo höfundum sé kunnugt. Margháttaðar breytingar á Cp-geninu geta leitt til sjúkdómsins.[16]

Einkenni um Cp-þurrð í blóði koma fyrst fram á fullorðinsaldri. Auk sykursýki og sjónskerðingar eru einkenni frá miðtaugakerfi áberandi, ekki aðeins frá djúphnoðum, heldur einnig frá heilaberki með vitrænni skerðingu sem leiðir til heilabilunar. Járn er minnkað í sermi og Tf-mettun er lítil, en ferritín er mjög aukið, sem bendir á minni hreyfanleika járns. Jafnframt þessu er járnmagn aukið í átfrumum í lifur og víðar. Blóðskortur er tiltölulega vægur vegna þess hve járn oxast greiðlega af sjálfu sér (sbr. að framan). Engin merkjanleg truflun er á koparbúskap við Cp-þrot í blóði. Er því talið að Cp skipti ekki máli við stýringu á kopar. Cp-þurrð í blóði beindi hins vegar sjónum manna að tengslum Cp og járns í líkamanum.[7, 16-18]

Búið hefur verið til „dýramódel" af Cp-þurrð í blóði. Eru það svokallaðar Cp-núllmýs eða $Cp^{-/-}$ mýs þar sem Cp-genið á litningi þrjú hefur verið fjarlægt. Tilraunir með slíkar mýs sýna að járn safnast í líkamsvefi þeirra og er afleiðing af stöðnun járns í frumum sem greiðlega eiga að gefa það frá sér. Frásog járns frá meltingarvegi er hins vegar óbreytt í þessum músum.[18] Enn greinilegar má sýna fram á þennan galla þegar gerðar eru tilraunir með einangraðar stirnufrumur úr $Cp^{-/-}$ músum: Járn losnar margfalt seinna (eða ekki) úr stirnufrumum frá þessum músum en úr stirnufrumum frá venjulegum músum ($Cp^{+/+}$ músum).[18, 19] Samstaða er um að mjög lítið Cp þurfi að vera til staðar til þess að hringrás járns haldist eðlileg. Þetta virðist vera skýringin á því að greinilegar truflanir á járnbúskap sjást ekki í Wilsonsjúkdómi.

Ferróportín (Fpn) er eins og áður er nefnt í himnu ýmissa frumna. Það ber tvígilt járn gegnum himnur og út úr frumunum (*iron efflux*). Ferróportín er prótein sem að verulegu leyti er undir stjórn hormóns (*hepsídíns*) er myndast í lifur, svo og járns í lifrinni. Cp kemur hér einnig við sögu. Ef Cp skortir er hætta á að Fpn innfrumist (*endocytosis*) og brotni sundur í innanfrumuhömum (*lysosomes*) þannig að járn verði eftir í frumunum.[19, 20] Vísbendingar eru um að Cp hamli niðurbroti á Fpn, sérstaklega í miðtaugakerfinu. Ef þetta er rétt er stýring Cp á járnbúskap í miðtaugakerfinu nákvæmari en í öðrum líffærum.[20]

Í megindráttum flytur transferrín (eftir tengingu við transferrínviðtæki, Tfr) þrígilt járn úr blóðinu yfir í þekjufrumur í veggjum háræða í miðtaugakerfinu. Þar rofnar tengið milli járns og transferríns og járn afoxast í ferrójárn. Ferróportín ber ferrójárn út yfir himnu þekjufrumnanna. Í námunda við himnu þekjufrumnanna eru armar stirnufrumna með Cp-GPI bundið við enda armanna. Cp-GPI stýrir því næst færslu á Fe^{2+} úr ferróportíni og oxar það um leið í Fe^{3+}, sem binst transferríni og flyst þannig um millifrumurýmið í heila til taugunga eða annarra frumna er hafa Tfr (mynd 1). Talið er og að járn komist úr blóðinu inn í miðtaugakerfið óháð transferríni.[19, 21]

Ferritín er stórt holulaga prótein gert úr tveimur mismunandi hlutum, H (*heavy*) og L (*light*). Járn í ferritíni má skoða sem óhvarfgjarnt en hreyfanlegt birgðajárn. L-hlutinn sér um að binda járn en H-hlutinn hefur ferroxídasavirkni og stuðlar að því að losa járn úr sameindinni. Ferritín er mest í tróðfrumum, en er einnig í taugafrumum (mynd 1).[21]

Röskun á járni í heila og Cp í sermi við Parkinsonsjúkdóm

Járni í miðtaugakerfinu er misskipt eftir tegundum frumna og svæðum. Slíðurfrumur tauga (*oligodendrocytes*) eru járnríkastar allra frumna í miðtaugakerfinu. Þar er og talið að Tf myndist að mestu (mynd 1). Ferritín er einnig meira í þessum frumum og tróðlingum (*microglia*) en í öðrum frumum í miðtaugakerfinu. Þetta hefur leitt til kenninga um að járn sé sérstaklega mikilvægt við myndun taugaslíðurs.[21, 23]

Meira járn er í utanstrýtusvæði heilans (*extrapyramidal regions*), það er í svartsviðinu í miðheila (*substantia nigra*) og djúphnoðum, en er í öðrum svæðum heilans. Við fæðingu er þarna lítið járn en járn vex línulega í svartsviðinu með hækkandi aldri. Ferritín er og meira í þessu svæði en annars staðar í heilanum. Í svartsviðinu er sömuleiðis sérstakur fjölefnungur úr dópamíni (neurómelanín; sjá hér á eftir) sem geymir járn í sjálfum taugungunum og tekur lit af járninu (svartbrúnan lit). Af því er svo heitið svartsvið dregið.[21-23] Ekki er vitað hvers vegna meira járn er í þessum hlutum heilans en öðrum. Nærtækt er samt að ætla að það endurspegli mikla virkni.

Við Parkinsonsjúkdóm safnast oft sjúklega mikið járn í taugunga í svartsviðinu. Frumurnar missa jafnframt svartbrúna litinn,

hrörna og deyja, og inni í deyjandi taugungum margra þeirra myndast svokallaðar Lewys-agnir (*Lewy's bodies*). Lewys-agnir eru mýildislíkar próteinútfellingar sem binda járn (sjá einnig næsta kafla). Við Parkinsonsjúkdóm virðist vera skortur á ferritíni. Ef það er rétt, gæti járn sem hægast safnast óskipulega í taugavefinn (þar á meðal Lewys-agnir) og valdið vefjaskemmdum.[21, 22]

Rannsókn höfunda á 40 PD-sjúklingum sýndi að Cp-þéttni og Cp-oxunarvirkni í sermi var marktækt minni í sjúklingahópnum en í viðmiðunarhópnum.[2] Fimm árum síðar var gerð framhaldsrannsókn á 28 sjúklingum er þá lifðu úr upphaflega hópnum. Niðurstöður urðu hinar sömu.[3] Cp-sérvirkni (oxunarvirkni miðað við magn) var sömuleiðis marktækt minnkuð í báðum rannsóknum. Bendir það á minni gæði ensímsins og má best skýra með minni innbyggingu á kopar í Cp í PD sjúklingunum.[2, 3]

Í þessu sambandi ber að nefna að við rannsókn Arnals og félaga[24] fannst að Cp-þéttni í sermi fór hækkandi með versnandi sjúkdómsástandi PD-sjúklinga. Samtímis fór frír kopar (ekki bundinn Cp) einnig hækkandi. Ekki var ákvörðuð Cp-virkni. Aukin þéttni óbundins kopars í plasma/sermi gæti bent til minni innbyggingar á kopar í Cp og þar með minni virkni (sjá einnig næsta kafla).

Í rannsókn Bharucha og félaga[25] var ákvörðuð Cp-þéttni í sermi PD-sjúklinga. Niðurstöður sýndu að Cp-þéttnin var marktækt lægri hjá sjúklingunum en var í samanburðarhópnum. Cp-þéttnin var enn fremur marktækt lægri í ungum sjúklingum (yngri en 60 ára) en í eldri sjúklingum. Í eldri sjúklingunum, teknum sér, var Cp-þéttnin ekki marktækt lægri en í samanburðarhópnum. Höfundar töldu því að Cp gæti skipt máli fyrir uppkomu PD á yngri árum, en ekki á efri árum. Hvorki í þessari rannsókn né í fyrrnefndum rannsóknum[2, 3] eru vísbendingar um að lyf við PD hafi haft áhrif á niðurstöðutölur.

Tvær mjög nýlegar rannsóknir beinast að sambandinu milli járns í svartsviði og þéttni Cp eða oxunarvirkni í sermi. Í fyrri rannsókninni[26] var járn mælt með segulómun í 7 heilasvæðum hjá PD-sjúklingum. Marktækt aukið járnmagn var einungis að finna í svartsviðinu hjá þessum sjúklingum en þó því aðeins að Cp-þéttni í sermi væri jafnframt lækkuð. Hjá þeim sjúklingum þar sem járnmagn var ekki aukið í svartsviðinu, var Cp-þéttni í sermi ekki heldur minnkuð. Höfundarnir ályktuðu því að PD gæti að minnsta kosti verið tvenns konar: a) með lágri Cp-þéttni í sermi og miklu járni í svartsviði og b) með eðlilegri Cp-þéttni í sermi og eðlilega miklu járni í svartsviðinu. Í síðari rannsókninni[27] var því lýst að í PD væri neikvæð fylgni milli Cp-oxunarvirkni í sermi og járnmagns í svartsviði. Aukið járn var í svartsviðinu hjá öllum PD-sjúklingum og Hoehn- og Yahr-gildi voru nær hin sömu og í fyrri PD-rannsókn höfunda (meðaltöl: 2,45 og 2,40).

Í annarri rannsókn var talið að í meira en 90% tilvika væri járnmagn í svartsviðinu sjúklega aukið í PD. Hjá mörgum nákomnum ættingjum PD-sjúklinga var sömuleiðis að finna aukið járnmagn í svartsviðinu, enda þótt fæstir þeirra greindust með Parkinsonsjúkdóm. Þá er það enn að í hlutfallslega fáum einstaklingum sem óskyldir voru PD-sjúklingum og heilbrigðir voru, mældist mikið járn í svartsviðinu.[28] Járnsöfnun ein og sér í svartsviðið er því samkvæmt þessu ekki nóg til þess að koma Parkinsonsjúkdómi af stað. Með tilliti til þessa er áhugavert að lýst hefur verið Cp-genbreytingum sem tengjast járnsöfnun í svartsviðið og uppkomu PD.[29] Fyllri rannsókna er augljóslega þörf til þess að kanna hvort og í hve miklum mæli Cp-genbreytingar kunna að tengjast uppkomu PD.

Cp gæti hugsanlega varnað uppkomu Parkinsonsjúkdóms með því að stuðla að oxun og fjölefningu á dópamíni í dópamínvirkum taugungum í svartsviði í dópamín-melanín, sem áður er nefnt.[9] Svipaður fjölefningur myndast í noradrenvirkum taugungum í blásviðinu í heilastofni (*locus coeruleus*). Samheiti á þessum fjölefnungum er neurómelanín og þeir binda járn. Með því að binda járn getur neurómelanín komið í veg fyrir Fenton-hvörf og hamlað um leið myndun vefjaskemmandi dópamínkínóna. Við hrörnun og dauða taugunga í svartsviðinu losnar neurómelanín, sem tróðlingar sundra. Losnar þá járn samfara stórauknum líkum á Fenton-hvörfum.[30]

Rótenón er lífrænt efni sem unnið er úr plöntum. Það var áður notað í garðyrkju. Rótenón fer greiðlega inn í miðtaugakerfið og er eitt allmargra efna með sambærilega verkun sem notuð hafa verið í dýratilraunum (mýs, rottur) til þess að framkalla ástand sem minnir í öllum aðalatriðum á PD. Rótenón er það þessara efna sem hefur sértækasta verkun á orkukorn dópamínvirkra taugunga. Er verkun þess þannig að mestu bundin við dópamínvirka taugunga í svartsviðinu.[31]

Athyglisvert er hve tilraunadýr eru misnæm fyrir áverkun rótenóns.[31, 32] Ekki er vitað í hverju þetta mismunandi næmi er fólgið, en það er lykilatriði að upplýsa. Ekki er þetta síst vegna þess að nýlega hefur verið lýst músatilraun þar sem ætla mátti að Cp mótverkaði verkun rótenóns á dýrin.[33]

Samantekt: Minnkuð Cp-þéttni og oxunarvirkni í sermi, ásamt auknu járni í dópamínvirkum taugungum í svartsviðinu, fer oftast saman við PD. Röskun á orkumyndun í þessum taugungum gæti verið meginatriði við uppkomu PD og Cp varnar hugsanlega því ferli.

Röskun á járni í heila og Cp í sermi við Alzheimersjúkdóm

Alzheimersjúkdómur er algengastur svokallaðra heilabilunarsjúkdóma sem rekja má til rýrnunar og frumudauða í heilaberki. Snemma í sjúkdómnum hrörna taugungar sem eiga upphaf sitt í kjörnum neðanvert á ennisblaði heilans (*lobus frontalis*), einkum Meynert-kjarnanum (*Nucleus Basalis of Meynert*). Þessir taugungar hafa asetýlkólín að boðefni og mynda brautir sem liggja til drekans (*hippocampus*) og drekasvæðisins (*hippocampal regions*) í gagnaugablaði heilans (*lobus temporalis*). Bilun í þessum brautum veldur minnistruflunum, sem áberandi eru við AD. Síðar hrörna taugungar í hvirfilblaði heilans (*lobus parietalis*) og víðar í ennisblaðinu. Eru ýmis sjúkleg einkenni til þessa að rekja.[1, 34]

Áberandi í meingerð AD eru svokallaðar heilaskellur (*cerebral/neuritic plaques*) og taugaþráðlingar (*neurofibrillary tangles*). Heilaskellur og þráðlingar þekkjast við aðra sjúkdóma en AD, en eru samt talin sérkennandi kennileiti í meingerð AD. Heilaskellurnar eru utan við taugafrumurnar (taugunga) og eru venjulega í námunda við taugungamót (*synapses*). Þráðlingarnir eru aftur á móti innan frumnanna. Þeir hafa meira forspárgildi um ástand og framrás sjúkdómsins en heilaskellurnar.[1, 22, 34]

Í himnu nær allra frumna í líkamanum er stórt forstigsprótein (*precursor protein*). Af því klofna peptíðbútar (einkum utan við frumuhimnuna) fyrir tilstilli þriggja sérstakra ensímkerfa (sekretasa). Þetta prótein kallast *APP*, sem er stytting úr ensku:

amyloid precursor protein. Gildi þess próteins og afurða þess gæti falist í endurnýjun frumna eða hluta þeirra og í miðtaugakerfinu sérstaklega að viðhalda taugungamótum. Mest af APP klofnar í auðleyst peptíð sem aldrei falla út í vefi. Lítill hluti APP klofnar hins vegar í vatnsfælin β-peptíð, sem í AD geta safnast saman og myndað strenglaga útfellingar, mýildi (*amyloid*). Eru þessi peptíð því nefnd *amýlóíð β-peptíð* eða stytt *Aβ*. Sú klofningsafurð úr APP sem mesta tilhneigingu hefur til þess að mynda mýildi inniheldur 42 amínósýrur, Aβ, (1-42), og myndar kjarnann í heilaskellunum.[1, 22, 34]

Í taugungum er prótein sem nefnist *tau*. Það binst við frumupíplurnar (*microtubuli*) í sköftum (*axons*) taugunga. Það gerir píplurnar stöðugar þannig að flutningur á boðefnum, forstigum boðefna eða næringarefna helst greiður. Í tau-próteininu eru margar amínósýrur sem geta fosfórast (fosfórýlerast). Í AD eru amínósýrurnar í próteininu af einhverjum sökum offosfóraðar (*hyperphosphorylated*) og snúa próteinið sundur í flóka sem smám saman mynda þráðlinga eins og áður ræðir. Við það falla píplurnar saman og flutningur um þær truflast eða stöðvast.[22, 34] Skemmdir í taugasköftum eru því ríkjandi í AD.

Járn safnast (ásamt kopar og sinki sem losna við taugaboð) í heilaskellurnar og Aβ fellur þar ekki út nema málmjónir, ekki síst járn, sé einnig til staðar. Ferrijárn (Fe^{3+}) binst jafnframt ofurfosfóruðu tau-próteini í AD. Sú binding virðist sömuleiðis vera undanfari myndunar á taugaþráðlingum. Járn virðist því vera nauðsynlegur liður í myndun beggja þeirra tveggja kennileita sem öðru fremur einkenna meingerð AD. Því má svo við bæta að járn er einnig nauðsynlegt til þess að fella prótein, α-sýnnúklein, út í mýildislíka myndun í kjarna Lewys-agna í PD.[21-23]

Snemma á 10. áratug liðinnar aldar voru rannsökuð heilasýni úr nýlátnum AD-sjúklingum.[35] Í þessum sýnum var transferrín dreift kringum heilaskellur og stirnufrumur í stað þess að vera einkum í slíðurfrumum eins og venjulegt er. Sömu höfundar lýstu því síðar að transferrín væri í minna magni í heila við AD, en magn járns og ferritíns væri breytilegt.[36] Í annarri rannsókn[37] var sömuleiðis unnið með sýni úr heila nýlátinna AD-sjúklinga. Niðurstöður þeirrar rannsóknar sýndu að járn sem bundið var í heilaskellunum og þráðlingunum væri hvarfgjarnt. Járn binst próteinum á Fe^{3+} formi, en getur afoxast í Fe^{2+} samtímis því sem H_2O_2 myndast. Súrvatn (H_2O_2) sem þannig myndast getur því næst enduroxað Fe^{2+} í Fe^{3+} samfara myndun á vefjaskemmandi hýdroxýlfríhópi (•OH). Þetta eru einmitt Fenton-hvörf sem fyrr ræðir. Í þessu sambandi er athyglisvert að þrátt fyrir verulegar raskanir á járni í heila AD-sjúklinga virðist járn ekki verið aukið í heilanum (samanber lokaorð).

Röskun á járnbúskap með líkum á Fenton-hvörfum má greina snemma á sjúkdómsferlinum eða þegar á forstigum sjúkdómsins, við væga vitræna skerðingu (*mild cognitive impairment*). Í þessu sambandi er jafnframt athyglisvert að myndun heilaskellna virðist vera samfara minnkandi oxunarskemmdum í heilanum.[38, 39] Myndun heilaskellna gæti því í raun verið liður í að binda járn sem við sjúklegt ástand í heilanum við AD yrði ekki bundið öðruvísi. Þetta er í samræmi við þá staðreynd að skellurnar verða að því er virðist ekki til án járns, með eða án annarra málmjóna.

Höfundar ákvörðuðu Cp-þéttni og oxunarvirkni í sermi AD-sjúklinga með fremur vægan sjúkdóm (MMSE-gildi að meðaltali 15,9). Cp-virkni og sérvirkni var marktækt minni en í viðmiðunarhópnum. Cp-þéttnin var hins vegar sú sama í báðum hópum, svo og þéttni kopars í plasma.[4] Sams konar rannsókn var gerð 12 árum síðar á AD-sjúklingum með heldur vægari sjúkdóm en áður (MMSE-gildi að meðaltali 18,0). Niðurstöður urðu á sama veg og í fyrri rannsókninni.[5] Á grundvelli þessara endurteknu rannsókna er það mat höfunda að Cp-oxunarvirkni í sermi sé minni í AD, en ekki Cp-þéttni. Líkleg skýring á þessum niðurstöðum er því að í AD sé truflun á festingu kopars í sameind Cp ríkjandi, en myndun á apóserúlóplasmíni sé óbreytt. Rannsóknir höfunda náðu að vísu ekki til sjúklinga með langt genginn AD.

Í rannsóknum höfunda var eins og áður segir rík áhersla á að ákvarða bæði oxunarvirkni Cp og þéttni. Lækkuð Cp-virkni í sermi getur leitt til aukinnar Cp-þéttni til uppbótar þverrandi virkni. Í slíkum tilvikum leiðir ákvörðun á Cp-þéttni til misvísandi eða villandi upplýsinga ef þess er ekki einnig gætt að ákvarða virkni Cp. Þetta gæti því vel skýrt hvers vegna aukin Cp-þéttni í sermi hefur stundum verið talin vera skilmerki um AD. Sama á einnig við um rannsóknir á Cp í PD.[40]

Í rannsókn Arnals[24] var ákvörðuð Cp-þéttni í AD á þremur stigum sjúkdómsins (*mild, intermediate* og *severe*; MMSE-gildi að meðaltali 22,2, 15,9 og 11,6). Cp-þéttni í sermi var marktækt minni í veikasta hópnum en í viðmiðunarhópnum. Marktækur munur var ekki á hinum hópunum. Frír kopar í plasma (ekki bundinn Cp) fór hækkandi með versnandi sjúkdómsástandi og óx í línulegu samhengi við minnkandi MMSE-gildi. Niðurstöður nýlegra rannsókna Brewers og félaga[41] eru á sömu lund og höfunda.[4, 5] Cp-þéttni í sermi var þannig óbreytt í AD, en Cp-virknin marktækt minnkuð. Í þessum rannsóknum var frír kopar enn fremur marktækt aukinn í plasma AD sjúklinganna. Brewer[41] skýrði þetta á þann veg að kopar hefði vantað í Cp („(it) lacks at least some of its coppers"). Í þessu sambandi ber að hafa í huga að veikustu sjúklingarnir í rannsókn Arnals voru mun veikari (höfðu að meðaltali lægri MMSE-gildi) en sjúklingar í rannsóknum Brewers[41] eða höfunda.[4, 5] Sá möguleiki er því greinilega til staðar að við langt genginn Alzheimersjúkdóm sé Cp-þéttni í sermi einnig marktækt minnkuð.

Squitti og félagar[42, 43] hafa á síðustu árum haldið því fram að magn frís kopars í plasma AD-sjúklinga gefi vísbendingu um sjúkdómsferilinn. Höfundum er ekki kunnugt um að Squitti hafi ákvarðað Cp-virkni ásamt Cp-þéttni. Af þeim sökum er því erfitt á grundvelli þeirra rannsókna að álykta hvort frír kopar í plasma sé óháð stærð breytingum í Cp-virkni. Rannsóknir Brewers[41] sem að framan greinir benda til þess að samband sé milli þessara tveggja þátta. Aukning á fríum kopar í rannsóknum Squittis gæti því hafa verið afleiðing af minni Cp-virkni í sermi. Í þessu sambandi er athyglisvert að samkvæmt nýlegri stórgreiningu (*meta - analysis*) er kopar stórlega minnkaður í heila við AD.[44] Öfugt við járn fer kopar að líkindum einkum úr blóðinu og inn í miðtaugakerfið á jónuðu formi.[45] Engin vöntun er á kopar í sermi eða heila-mænuvökva í AD.[4, 42] Því gæti innferð kopars í miðtaugakerfið verið minnkuð í AD og það bitnað á virkni fleiri koparensíma en Cp.

Samantekt: Röskun á járnbúskap í heila við AD markast af oxunarskemmdum af völdum járns, járnsöfnun í heilaskellur og taugaþráðlinga og af hugsanlegum járnskorti. Cp-oxunarvirkni í sermi er minnkuð. Hömlun á festingu kopars í Cp, auk skorts á ensímkopar í heila, gæti stuðlað að AD.

Lokaorð

Við Cp-þurrð í blóði er alger vöntun á Cp og ótvíræð merki um járnraskanir í miðtaugakerfinu og utan þess. Í PD er nokkuð gott samhengi milli járnsöfnunar í svartsviðið annars vegar og minnkaðrar Cp-þéttni og oxunarvirkni í sermi hins vegar. Breytingar í Cp-geni tengjast einnig að ætla má járnsöfnun í svartsviðið. Járnraskanir eru litlar eða engar utan miðtaugakerfisins við PD[2] (sjá þó [46]). Ef þéttni og virkni Cp er ámóta skert í svartsviði og er í sermi, hljóta sérstakar aðstæður að valda því að járnraskanir við PD eru nær eingöngu bundnar við miðtaugakerfið.

Minnkuð Cp-virkni gæti ein sér skipt verulegu máli við uppkomu AD, en meðal marghátttaðra greindra genbreytinga í síðkomnum Alzheimersjúkdómi (langflest tilfelli AD) eru ekki staðfestar breytingar á Cp-geninu;[47] rannsóknin tók einnig til íslensks efniviðar). Járn er ekki aukið í heilanum við AD með nokkurri vissu.[44] Því er rökrétt að ætla að járnraskanir í heila AD-sjúklinga séu til orðnar vegna þess að járn og járnprótein hafi farið afvega af réttum stöðum í heilanum og við það valdið þeim sjúklegu breytingum sem einkenna meingerð AD. Þá er á það að líta að koparskortur í heila AD-sjúklinga getur valdið skerðingu á starfi margra koparensíma annarra en serúlóplasmíns. Þetta er mikilvægt rannsóknarefni að kanna.

Skyldleikatengsl PD-sjúklinga eru mikil, meðal annars samkvæmt íslenskri rannsókn.[48] Því er mikilvægt að kanna hvort og hvernig breytingar á Cp-geni kunna að tengjast þessu erfðamynstri. Enn fremur er nauðsynlegt að kanna hvern þátt aðrir þekktir oxídasar í miðtaugakerfinu, sem að framan eru nefndir, gætu átt í uppkomu AD og PD. Að síðustu skal bent á að með nútímastofnfrumutækni ætti að vera unnt að greina hvort eða að hve miklu leyti truflun í starfi Cp er meðfædd í AD og PD.[49]

Hvað er helst: Truflun í starfi Cp virðist tengjast uppkomu PD og gæti verið liður í víðtækari truflunum á starfi koparensíma í AD.

Þakkarorð

Sigurlaugu Sveinbjörnsdóttur taugasjúkdómalækni er þakkað áralangt samstarf. Kristínu Björgu Guðmundsdóttur dýralækni eru þökkuð góð ráð og aðstoð við samningu handrits.

ENGLISH SUMMARY

Ceruloplasmin (Cp) and iron in connection with Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD)

Johannesson T[1], Kristinsson J[1], Torsdottir G[2], Snaedal J[2]

Ceruloplasmin, a multi-copper oxidase with four active copper atoms, oxidizes Fe^{2+} to Fe^{3+} and concomittantly fully reduces oxygen to water. The oxygenation of iron is a requisite for transferrin transport of iron and keeping noxious Fe^{2+} low. In the central nervous system (CNS) Cp is mostly localized in end feet of astrocytes surrounding capillaries and attached by a glycosylphosphatidylinositol-anchor. In aceruloplasminaemia, a rare recessive hereditary disease, complete loss of Cp is accompanied by disorders of iron metabolism and lesions in CNS and outside. In PD Cp concentration and oxidative activity in serum are significantly lowered with iron deposits and lesions in substantia nigra and basal ganglia. Changes in Cp-genes might be causative in these disorders. By inducing neuromelanin synthesis Cp may protect neurons in substantia nigra. In AD Cp activity in serum, but not concentration, is significantly lowered. Changes in Cp-genes have not been verified in AD. Total amounts of iron are not increased in AD brains although iron deposits and cortical lesions are numerous. Total copper is significantly lowered in AD brains. This may result in defective synthesis of Cp and other copper enzymes. – In conclusion, the defective Cp activity, associated with iron disorders, is seemingly of importance in PD and also in AD with other copper enzyme defects possibly involved.

Key words: *Copper, ceruloplasmin, iron, aceruloplasminaemia, Alzheimer´s disease, Parkinson´s disease.*

Correspondence: *Jón Snædal, jsnaedal@landspitali.is*

[1]The Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, The University of Iceland, Reykjavík, [2]Department of Geriatrics, Landspítali - The University Hospital of Iceland, Reykjavík.

Heimildir

1. Jóhannesson Þ, Kristinsson J, Snædal J. Hrörnunarsjúkdómar í heila – oxavarnarensím og kopar. Kynning á rannsóknum. Læknablaðið 2003; 89: 659-71.
2. Torsdottir G, Kristinsson J, Sveinbjörnsdottir S, Snaedal J, Johannesson T. Copper, ceruloplasmin, superoxide dismutase and iron parameters in Parkinson's disease. Pharmacol Toxicol 1999; 85: 239-43.
3. Torsdottir G, Sveinbjörnsdottir S, Kristinsson J, Snaedal J, Johannesson T. Ceruloplasmin and superoxide dismutase (SOD1) in Parkinson's disease: A follow-up study. J Neurol Sci 2006; 241: 53-8.
4. Snaedal J, Kristinsson J, Gunnarsdottir S, Olafsdottir A, Baldvinsson M, Johannesson T. Copper, ceruloplasmin and superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. A case-control study. Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9: 239-42. (Cp-sérvirkni í þessari rannsókn, sem nefnd er í meginmáli, var fyrst reiknuð út síðar.)
5. Torsdottir G, Kristinsson J, Snaedal J, Johannesson T. Ceruloplasmin and iron proteins in the serum of patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011; 1: 366-71.
6. Holmberg CG, Laurell CB. Investigations in serum copper I. Nature of serum copper and its relation to the iron-binding protein in human serum. Acta Chem Scand 1947; 1: 944-50.
7. Harris ZL, Morita H, Gitlin JD. The biology of human ceruloplasmin. In: Messerschmidt A, ed. Multi-Copper Oxidases (chapter 10). World Scientific, Singapore 1997: 285-305.
8. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RTA, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: Molecular characterization of this disorder of iron metabolism. Proc Natl Acad Sci 1995; 22: 2539-43.
9. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. Brain Res Rev 2005; 49: 633-40.
10. Texel SJ, Xu X, Harris ZL. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. Biochem Soc Trans 2008; 36: 1277-81.
11. Barber EF, Cousins RJ. Interleukin-1-stimulated induction of ceruloplasmin synthesis in normal and copper-deficient rats. J Nutr 1988; 118: 375-81.
12. Barber EF, Cousins RJ. Induction of ceruloplasmin synthesis by retinoic acid in rats: Influence of dietary copper and vitamin A status. J Nutr 1987; 117: 1615-22.
13. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. Am J Clin Nutr 2008; 88 (suppl): 851S-854S.
14. Torsdottir G, Gudmundsson G, Kristinsson J, Snaedal J, Johannesson T. Ceruloplasmin and superoxide dismutase (SOD1) in heterozygotes for Wilson disease: A case control study. Neuropsychiatr Dis Treat 2009; 5: 55-9.
15. Patel BN, David S. A novel glycosylphosphatidylinositol-anchored form of ceruloplasmin is expressed by mammalian astrocytes. J Biol Chem 1997; 272: 20185-90.
16. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. Ann Rev Nutr 2002; 22: 439-58.
17. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. Am J Clin Nutr 1998; 67 (Suppl): 972S-977S.
18. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 10812-7.
19. Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system. J Biol Chem 2003; 278: 27144-8.
20. De Domenico I, Ward DM, di Patti MCB, Jeong SY, David S, Musci G, Kaplan J. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin. EMBO J 2007; 26: 2823-31.
21. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 863-73.
22. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. J Alzheimer´s Dis 2009; 16: 879-95.
23. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 205-14.
24. Arnal N, Cristalli DO, de Alaniz MJT, Marra CA. Clinical utility of copper, ceruloplasmin, and metallothionein plasma determinations in human neurodegenerative patients and their first-degree relatives. Brain Res 2010; 1319: 118-30.
25. Bharucha KJ, Friedman JK, Vincent AS, Ross ED. Lower serum ceruloplasmin levels correlate with younger age of onset in Parkinson's disease. J Neurol 2008; 255: 1957-62.
26. Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, et al. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. Brain 2011; 134: 50-8.
27. Martinez-Hernandez R, Montes S, Higuera-Calleja J, Yescas P, Boll MC, Diaz-Ruiz A, et al. Plasma ceruloplasmin ferroxidase activity correlates with the nigral sonographic area in Parkinson's disease patients: A pilot study. Neurochem Res 2011; 36: 2111-5.
28. Berg D, Hochstrasser H, Schweitzer KJ, Riess O. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease - ultrasonography as a biomarker. Neurotox Res 2006; 9: 1-13.
29. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. Neurology 2004; 63: 1912-7.
30. Zecca L, Casella L, Albertini A, Bellei C, Zucca FA, Engelen M, et al. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modeling iron overload of brain aging and Parkinson's disease. J Neurochem 2008; 106: 1866-75.
31. Uversky VN. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. Cell Tissue Res 2004; 318: 225-41.
32. Inden M, Kitamura Y, Abe M, Tamaki A, Takata K, Taniguchi T. Parkinsonian rotenone mouse model: Reevaluation of long-term administration of rotenone in C57BL/6 mice. Biol Pharm Bull 2011; 34: 92-6.
33. Hineno A, Kaneko K, Yoshida K, Ikeda S. Ceruloplasmin protects against rotenone-induced oxidative stress and neurotoxicity. Neurochem Res 2011; 36: 2127-35.
34. Blennow K. Alzheimers sykdom – patofysiologi. Information från Läkemedelsverket 2002; 7/8: 21-34.
35. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. A histochemical study of iron, transferrin, and ferritin in Alzheimer's diseased brains. J Neurosci Res 1992; 31: 75-83.
36. Connor JR, Snyder BS, Beard JL, Fine RE, Mufson EJ. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. J Neurosci Res 1992; 31: 327-35.
37. Smith MA, Harris PLK, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 9866-8.
38. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, Liu G, McKeel DW, Cohen ML, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2010; 19: 363-72.
39. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60: 759-67.
40. Torsdottir G, Kristinsson J, Snaedal J, Sveinbjörnsdottir S, Gudmundsson G, Hreidarsson S, et al. Case-control studies on ceruloplasmin and superoxide dismutase (SOD1) in neurodegenerative diseases: A short review. J Neurol Sci 2010; 299: 51-4.
41. Brewer GJ, Kanzer SH, Zimmerman EA, Celmins DF, Heckman SM, Dick R. Copper and ceruloplasmin abnormalities in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2010; 25: 490-7.
42. Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, Salustri C, Pasqualetti P, Mariani S, et al. Copper in Alzheimer's disease: A meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. J Alzheimers Dis 2011; 24: 175-85.
43. Squitti R, Ghidoni R, Scrascia F, Benussi L, Panetta V, Pasqualetti P, et al. Free copper distinguishes mild cognitive impairment subjects from healthy elderly individuals. J Alzheimers Dis 2011; 23: 239-48.
44. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, Smith MA, Kirsch WM. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: A quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. Prog Neurobiol 2011; 94: 296-306.
45. Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. Brain Res 2009; 1248: 14-21.
46. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, LoIacono N, et al. Altered systemic iron metabolism in Parkinson's disease. Neurology 1997; 49: 714-7.
47. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, et al. Common variants at *ABCA7*, *MS4A6A/ MS4A4E*, *EPHA1*, *CD33* and *CD2AP* are associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2011; 43: 429-36.
48. Sveinbjörnsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Gudmundsson G, Frigge, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. N Engl J Med 2000; 343: 1765-70.
49. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science 2008; 321: 1218-21.

AÐALFUNDUR LÆKNAFÉLAGS ÍSLANDS

haldinn á Hótel KEA, Akureyri
18. og 19. október 2012

Dagskrá

FIMMTUDAGUR 18. OKTÓBER

Kl. 16:00
1. Setning.
2. Skýrsla stjórnar – umræður.
3. Ársreikningar lagðir fram – fjárhagsáætlun kynnt.
4. Málefni:
   - 4.1 Læknablaðsins.
   - 4.2 Orlofssjóðs LÍ.
   - 4.3 Fræðslustofnunar lækna.
   - 4.4 Fjölskyldu- og styrktarsjóðs lækna.
   - 4.5 Siðfræðiráðs.
5. Kynning á lagabreytingum og ályktunum.

Kl. 20:00 Sameiginlegt borðhald fundarmanna og gesta á Hótel KEA.

FÖSTUDAGUR 19. OKTÓBER

Kl. 09:00 6. Málþing: *Læknar og samfélagsmiðlar.*
Framsöguerindi flytja m.a. Kjartan Ólafsson lektor við félagsvísindadeild Háskólans á Akureyri, Vilhjálmur Ari Arason heimilislæknir og Dögg Pálsdóttir lögfræðingur Læknafélags Íslands. Að framsöguerindum loknum verða almennar umræður

Kl. 12:00 Hádegisverður.

Kl. 13:00 7. Starfshópar starfa.

Kl. 14:30 8. Afgreiðsla lagabreytinga, ályktana og annarra mála.

Kl. 16:00 9. Kosningar og lúkning annarra dagskrárliða skv. lögum LÍ.
   - 9.1 Áætlun um framkvæmdir og fjárhag LÍ. Ákvörðun árgjalds LÍ.
   - 9.2 Stjórnarkosning, kosning varaformanns, ritara og meðstjórnenda.
   - 9.3 Kosning í siðanefnd LÍ. Kosning formanns, nefndarmanna og varamanna.
   - 9.4 Kjör skoðunarmanna reikninga.
   - 9.5 Fundarstaður næsta aðalfundar.
   - 9.6. Önnur mál.

Kl. 17:00 Áætluð fundarlok.

Rólegt yfir samningamálum

Steinn Jónsson

er lungnalæknir á Landspítala, formaður Læknafélags Reykjavíkur og situr í stjórn Læknafélags Íslands



steinnj@landspitali.is

Þegar þessi grein er skrifuð er liðið nærri eitt og hálft ár frá því samningur Læknafélags Reykjavíkur og Sjúkratrygginga Íslands um sérfræðilæknisþjónustu rann út, 1. apríl 2011. Í aðdraganda samningsslitanna hafði LR boðið SÍ að samið yrði um 9,4% hækkun á einingaverði í áföngum á þriggja ára tímabili en það var nákvæmlega sama prósentuhækkun og LR hafði gefið eftir án skilyrða árið 2009 þegar afleiðingar bankahrunsins voru hvað erfiðastar. Þeir sem fylgdust grannt með þessu máli vissu að SÍ vildi gjarnan semja en ríkisstjórnin stæði í vegi fyrir því. Skýringin var sú að ekki væri hægt að semja við lækna um meiri hækkun en samið yrði um á almennum vinnumarkaði. Þegar til kom var samið við sjúkrahúslækna til 2014 um hækkun á bilinu 12-15% eftir starfshlutfalli. Ætla má að stjórnvöld hafi hlaupið alvarlega á sig þegar þessu tilboði var hafnað og ólíklegt að annað eins tilboð frá sérfræðilæknum líti dagsins ljós.

Eins og gert er ráð fyrir í lögum og fordæmi voru fyrir, gaf velferðarráðherra út reglugerð sem hefur gilt frá 1. apríl 2011 um heimild til endurgreiðslu til sjúklinga sem leita til sérfræðilækna á grundvelli þess samnings sem gilti fyrir samningsslitin. Reglugerðin hefur síðan verið framlengd í þrígang og gildir nú til loka júní 2013. Engar raunverulegar samningaviðræður hafa átt sér stað milli LR og SÍ, þó að í lögum segi að endurgreiðsluheimild sé aðeins tímabundin.

Þrátt fyrir samningsslitin hafa læknar haldið áfram að sinna sjúklingum og samstarfi sínu við SÍ með margvíslegum hætti. Unnið er eftir fyrirliggjandi gjaldskrá um læknisverk og yfirgnæfandi meirihluti sérfræðilækna sendir reikninga rafrænt til SÍ. Þetta hefur í för með sér að sjúklingar geta greitt sinn hluta af kostnaði við komu til læknis og þurfa ekki að leita eftir endurgreiðslu sjálfir. SÍ greiðir hlut sjúkratrygginga samkvæmt eldri samningi beint til lækna eins og verið hefur um árabil. Í þessu felst mikið hagræði fyrir sjúklinga og SÍ og má ætla að mikið ófremdarástand hefði skapast ef hver sjúklingur hefði þurft að leita eftir endurgreiðslu sjálfur. Sérfræðilæknar hafa lagt á komugjöld sem í flestum tilfellum eru hófleg. Starfsemi sérfræðilækna hefur því haldið áfram óbreytt og litlar kvartanir hafa komið fram frá sjúklingum.

Starfsemi sérfræðilækna utan sjúkrahúsa er löngu orðinn mikilvægur þáttur í heilbrigðiskerfi landsins. Komur til sérfræðilækna eru nú um 500.000 á ári, eða hátt í þriðjungur allra læknisverka í landinu, álíka margar og allar komur til lækna í heilsugæslunni. Þrátt fyrir þetta er kostnaður við sérfræðiþjónustu aðeins 6-8% af kostnaði við heilbrigðisþjónustuna og eru þá allar aðgerðir og rannsóknir með taldar. Margar hagfræðilegar úttektir hafa sýnt að kostnaður við komu til sérfræðilæknis hefur hingað til verið svipaður og kostnaður við komu til heilsugæslulæknis og umtalsvert lægri en kostnaður við komu á göngudeild Landspítala.

Við samningsslitin losnuðu læknar undan ýmsum íþyngjandi ákvæðum samningsins, svo sem ákvæðum um afslætti og skerðingar þegar unnið var umfram ákveðið magn eininga. Erfitt er að ímynda sér að læknar muni aftur semja slík ákvæði yfir sig enda einsdæmi að þeir sem eftirsóttastir eru og vinna mest gefi afslátt af vinnu sinni. Nú er komin nokkur reynsla á nýja fyrirkomulagið og eru læknar nokkuð sáttir við þetta kerfi. Ókosturinn er sá að ennþá hefur SÍ ekki hækkað endurgreiðsluhlutfall sitt og bitnar drjúgur hluti hækkana því á sjúklingum. Hætt er við því að þetta bil aukist ef ekki verða gerðir nýir samingar og SÍ hækkar ekki endurgreiðsluhlutfallið.

Nú er að störfum nefnd á vegum velferðarráðuneytis til að skoða svokallaða þjónustustýringu. Þetta er annað og nýtískulegra orð yfir tilvísanakerfi. Vitað er að ráðuneytið hefur lengi haft slíkt kerfi í athugun í samræmi við þá stefnu að heilsugæslan eigi að öllu jöfnu að vera fyrsti viðkomustaður sjúklinga í heilbrigðiskerfinu. Fulltrúar LR í þessu nefndarstarfi hafa verið Magni S. Jónsson fyrrum formaður LR og Kristján Guðmundsson formaður samninganefndar LR. LR hefur aldrei stutt tilvísanakerfi og ávallt haft þá stefnu að sjúklingar eigi að hafa frelsi til að velja sér lækni. Í störfum nefndarinnar hefur mest verið rætt um vandann í heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins en eins og vitað er þyrfti að fjölga heilsugæslulæknum verulega ef taka ætti upp tilvísanakerfi. Ekki virðist því blása byrlega fyrir þessum hugmyndum nú frekar en endranær.

Læknar eru orðnir ýmsu vanir frá hendi stjórnmálamanna en þó held ég að ekkert hafi ennþá slegið út nýlega samþykkt flokksráðsfundar VG þar sem gert er ráð fyrir að starfsemi einkafyrirtækja í heilbrigðisþjónustunni verði bönnuð. Þessi fáheyrða ályktun var samþykkt þarna með tilheyrandi fúkyrðaflaumi í garð lækna. Engu skiptir þótt slík ákvörðun kynni að brjóta í bága við stjórnarskrárvarin réttindi lækna til að stunda sín störf á sjálfstæðum læknastofum. Ef VG fengju að ráða yrðu sjálfsagt engir samningar gerðir við sérfræðilækna. Spyrja má hvað mundi þá taka við með heilsugæsluna og Landspítala á hnjánum vegna fjárskorts og stjórnunarvanda. Mundu þeir 6-8 milljarðar króna sem nú fara til sérfræðiþjónustunnar nægja til að taka við 500.000 komum til lækna hjá þessum aðilum?

Stjórn LÍ

Þorbjörn Jónsson, *formaður*
Valgerður Á. Rúnarsdóttir, *varaformaður*
Magnús Baldvinsson, *gjaldkeri*
Anna K. Jóhannsdóttir, *ritari*
Árdís Björk Ármannsdóttir
Orri Þór Ormarsson
Salome Ásta Arnardóttir
Steinn Jónsson
Þórey Steinarsdóttir

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

Góður árangur af rannsóknum á brjóstakrabbameini

Hávar Sigurjónsson

Samtökin *Göngum saman* stóðu fyrir málþingi þann 13. september um brjóstakrabbamein og þar flutti Helga Ögmundsdóttir prófessor við læknadeild Háskóla Íslands erindi er nefndist Hverju hafa rannsóknir á brjóstakrabbameini á Íslandi skilað?

„Ég var beðin um að fjalla um þetta efni af skipuleggjendum málþingsins og byggði erindi mitt á þeirri staðhæfingu sem oft er haldið á lofti, að Ísland sé einstaklega vel fallið til læknisfræðilegra rannsókna vegna þess hvað sjúkdómar eru nákvæmlega skráðir, læknisfræðilegar upplýsingar eru áreiðanlegar og ná til heillar þjóðar sem er hæfilega stór fyrir faraldsfræðilegar rannsóknir. Hér eru til vönduð sýnasöfn og síðast en ekki síst áreiðanlegar ættfræðilegar upplýsingar sem ná langt aftur í aldir. Þetta er nánast orðið að hálfgerðri klisju og mér lék einfaldlega hugur á að kanna hvort hún stæðist nánari skoðun og niðurstaða mín er sú að þetta er rétt; ofantalin atriði standast öll hvað rannsóknir á brjóstakrabbameini varðar," segir Helga.

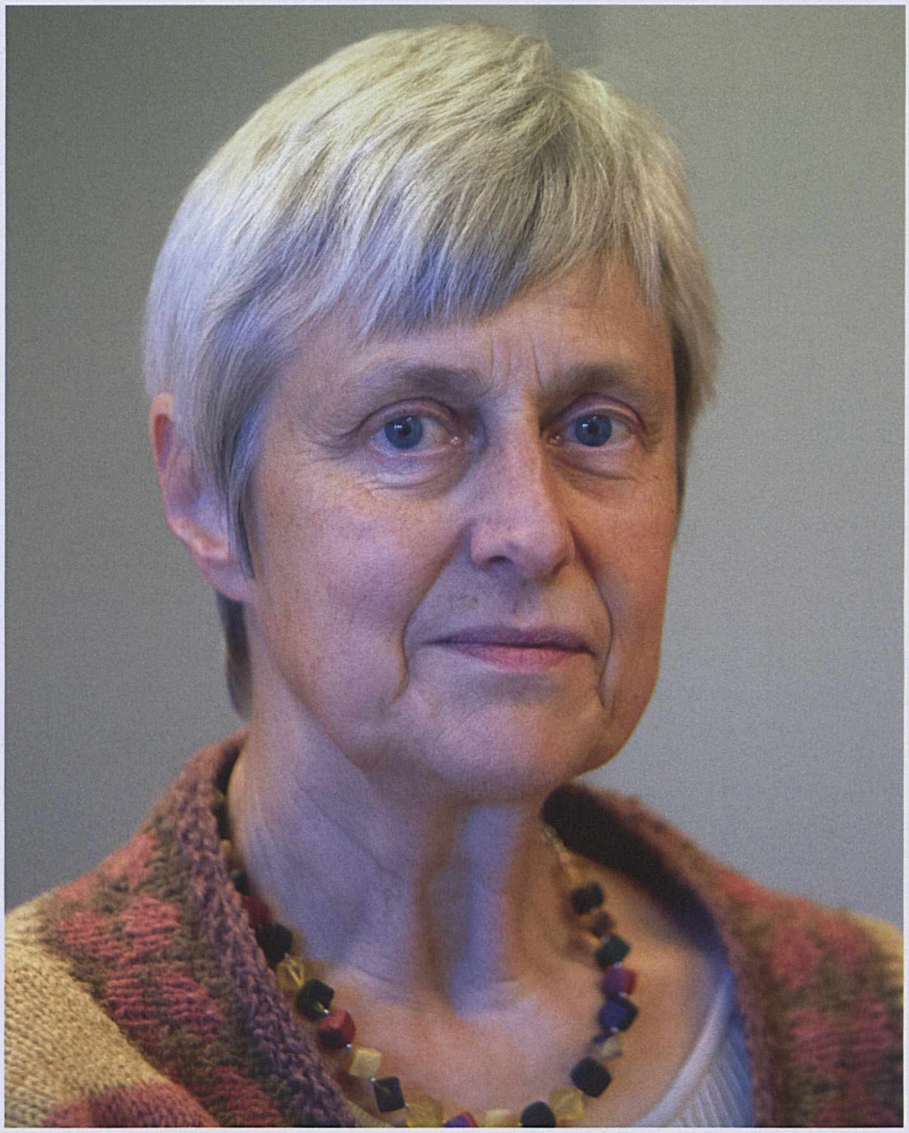
Þungi rannsóknanna beinist að íslensku stökkbreytingunni

„Sagan sem ég sagði snerist fyrst og fremst um áhættugenin BRCA1 og BRCA2 og ég kannaði einnig hversu margir titlar fyndust á Pubmed með leitarorðunum *Ísland* og *brjóstakrabbamein*. Þar komu upp 234 titlar og af þeim eru tæplega 50 með *BRCA2* í titlinum. Það er því greinilegt að þar liggur meginþungi þess sem íslenskir vísindamenn hafa fram að færa á alþjóðlegum vettvangi í rannsóknum á brjóstakrabbameini, og rannsóknir hafa fengið mjög aukið vægi eftir að íslenska stökkbreytingin á BRCA2-geninu fannst um miðjan 10. áratug síðustu aldar."

Helga gerir snöggan samanburð við nágrannalöndin og segir að sams konar leit gefi 1000 titla frá Írlandi, 2000 frá Finnlandi og tæplega 3000 frá Svíþjóð. „Ef við notum höfðatöluna sem viðmiðun þá stöndum við okkur sýnu best. Íslenska stökkbreytingin í BRCA2-geninu er talin hafa verið landlæg um aldir og stundum kölluð landnemastökkbreytingin. Meginþunginn í íslensku rannsóknunum er eins og búast mátti við á íslensku stökkbreytinguna í BRCA2-geninu og ég kemst að þeirri einföldu niðurstöðu að rannsóknir á brjóstakrabbameini á Íslandi hafi skilað miklu. Ég myndi reyndar aldrei láta nemendur mína komast upp með svona ónákvæmt orðalag, því hversu mikið er mikið?" segir Helga og brosir.

Hún heldur áfram og segir að skoða megi þessar niðurstöður útfrá öðru sjónarhorni þar sem leitað er eftir greinum þar sem höfundar eru bæði íslenskir og erlendir. „Þetta gefur hugmynd um tengsl íslenskra vísindamanna við alþjóðlega fræðasamfélagið og það er augljóst að Íslendingar hafa verið mjög virkir í fjölþjóðlegum rannsóknum á brjóstakrabbameini. Það er í rauninni ekkert sjálfsagt að lítil þjóð eigi svo mikið samstarf á alþjóðavettvangi en þetta sýnir að við erum talin hafa eitthvað fram að færa og oftar en ekki leita erlendir vísindamenn samstarfs við okkur. Þetta rennir enn frekari stoðum undir þá fullyrðingu að rannsóknirnar hafi skilað árangri."

Aðspurð um læknisfræðilegan árangur af rannsóknunum segir Helga að það sé vissulega ein af lykilspurningunum. „Þegar íslenska stökkbreytingin fannst þurfti að staldra við og spyrja hvað gera skyldi við þessa nýju þekkingu. Aukið eftirlit og meiri forvarnir var eitt af því, en þetta var samt ekki alveg augljóst í upphafi. En það er liðin tíð og nú er þetta í föstum skorðum og konur með stökkbreytinguna fá mjög góða ráðgjöf og meðferð, eins og reyndar allar konur sem greinast með sjúkdóminn. Vert er að hafa í huga að einungis 6% af þeim 200 konum sem greinast árlega með brjóstakrabbamein eru með stökkbreytinguna, en með því að þekkja stökkbreytinguna í BRCA2 og



„Þótt nýgengi brjóstakrabbameins hafi aukist svona mikið hefur dánartíðnin staðið í stað og fer nú lækkandi," segir Helga Ögmundsdóttir prófessor.

það hlutverk sem hún gegnir í frumunni og atburðarásina þar sem hún kemur við sögu, kemur í ljós að margt annað getur bilað í þeirri atburðarás og það er miklu algengara. Við höfum því lært af rannsóknunum að margt annað hefur gildi í meðferðinni. Rannsóknirnar skila sér því ótvírætt til sjúklinganna."

Sjúkdómurinn hefur gjörbreyst

Helga segir stökkbreytinguna auka líkurnar á að fá sjúkdóminn og munurinn er talsverður. „Líkurnar á að fá brjóstakrabbamein eru um 10% hjá konum almennt, en fyrir þær sem bera stökkbreytinguna eru líkurnar 70% en þar spilar aldurinn stórt hlutverk og áhættan eykst með aldrinum. Það er hins vegar mjög mikilvægt að hafa í huga að brjóstakrabbamein er mjög fjölbreyttur sjúkdómur með ólíkar birtingarmyndir og það á líka við um þær konur sem bera stökkbreytinguna og fá sjúkdóminn. Það er því erfitt að fullyrða að brjóstakrabbamein þar sem stökkbreytingin er til staðar sé illvígara. Til samanburðar má nefna að krabbamein í blöðruhálskirtli, þar sem stökkbreytingin kemur við sögu, er mun illvígara en krabbamein án stökkbreytingarinnar. Þar er munurinn mjög skýr."

Nýgengi brjóstakrabbameins meðal íslenskra kvenna jókst mjög um miðja 20. öldina og Helga vísar til dr. Gunnlaugs Snædal sem veitti þessu fyrstur athygli. „Við höfum ekki svar við því og ennfremur hefur sjúkdómurinn breyst. Áður var þetta sjúkdómur ungra kvenna en nú hefur það gjörbreyst. Meðalaldur kvenna við greiningu er nú rúmlega 60 ár. En þótt nýgengið hafi aukist svona mikið hefur dánartíðnin staðið í stað og fer nú lækkandi, sem endurspeglast í því að yfir 90% íslenskra kvenna sem fá brjóstakrabbamein eru á lífi 5 árum eftir greiningu."

Að lokum segir Helga að það sé alveg ljóst af rannsóknum undanfarinna ára á brjóstakrabbameini á Íslandi að íslenskir vísindamenn standa framarlega í þeim fræðum. „Það sést hvað best á því hvað erlendir vísindamenn í greininni eru áhugasamir um samstarf við okkur. Það er einnig ánægjulegt að sjá að klínískum rannsóknum á árangri meðhöndlunar sjúkdómsins er að fjölga og ég held að skýringin sé sú að við erum að fá til landsins fólk sem hefur sérhæft sig í slíkum rannsóknum. Með því verður samspil milli fræðilegra rannsókna og klínískra enn betra en áður og styrkir hvorttveggja."

„Stefnum fram af bjargbrúninni"

Hávar Sigurjónsson

Læknafélag Reykjavíkur og Félag almennra lækna stóðu fyrir almennum félagsfundi fimmtudaginn 20. september þar sem rædd voru kjaramál lækna og var tilefnið launahækkun velferðarráðherra til handa forstjóra Landspítala. Fundinn sóttu um 50 manns og voru flutt fjögur framsöguerindi og síðan urðu almennar umræður og samþykkt ályktun til fjölmiðla.

Það dró óneitanlega mesta hitann úr fundarmönnum að daginn fyrir fundinn hafði velferðarráðherra dregið hina umdeildu launahækkun til baka en rétt fyrir fundinn kom ráðherrann hins vegar fram í Kastljósþætti Rúv og fullyrti þar að meðallaun sérfræðings á Landspítala væru í kringum 2 milljónir króna. Var mörgum fundarmönnum heitt í hamsi vegna þessa og urðu snörp skoðanaskipti á fundinum um hvort og hvernig bregðast skyldi við þessum ummælum sem menn vildu meina að væru hrein ósannindi.

Þrátt fyrir að launahækkunin margnefnda hefði verið dregin til baka var ljóst af framsöguerindum að tilefni til að ræða kjaramál lækna var ærið og þungur tónn í frummælendum og þeim er tóku til máls í kjölfarið.

Hættulegt að fá enga aðlögun

Gunnlaugur Sigmundsson sérfræðingur í heimilislækningum ræddi vanda heilsugæslunnar og benti á að dagvinnulaun íslenskra heimilislækna eru um helmingi lakari en í Svíþjóð. „Í Noregi eru dagvinnulaunin 4-6 sinnum hærri en á Íslandi." Hann gerði ennfremur samanburð á vinnuálagi, fjölda sjúklinga í samlagi hvers læknis, ræddi mönnunar- og nýliðunarvandann og setti í samhengi við vinnuaðstæður og launakjör í íslensku heilsugæslunni. Rekstrarform íslensku heilsugæslunnar væri þar takmarkandi þáttur en fjölbreytt rekstrarform í Svíþjóð hafa aukið ásókn í heimilislækningar meðal ungra lækna.

Gunnlaugur lauk máli sínu með þeim orðum að hægt sé að vinna helmingi minna í Noregi eða Svíþjóð fyrir helmingi hærri laun.

Næst tóku til máls fyrir hönd almennra lækna Hrönn Ólafsdóttir formaður hagsmunanefndar FAL og Ómar Sigurvin Gunnarsson formaður félagsins. Þau birtu launatöflur almennra lækna en þar kemur fram að grunnlaun þeirra eru rúmlega 300 þúsund krónur. Síðar á fundinum kom reyndar fram að við gerð síðustu kjarasamninga lækna við ríkið var tekin sú ákvörðun að „skilja almenna lækna eftir" og leggja áherslu á hækkun launa sérfræðinga. Við þetta voru almennir læknar mjög ósáttir en rök samninganefndar voru þau að ekki hefði verið hægt að ná fram hækkunum fyrir báða hópa í sama samningi. Formaður samninganefndar sagði það ákvörðun stjórna félaganna hverjar áherslur yrðu helstar við næstu kjarasamningagerð.

En þau Hrönn og Ómar bentu jafnframt á að til viðbótar hinum lágu launum þyrftu almennir læknar að standa í stöðugu stríði við yfirstjórn Landspítala um að fá samningsbundin réttindi sín virt og viðurkennd. „Það er mjög stirt að fá fram samningsbundnar launaflokkahækkanir og námsferðir, enda sjáum við að almennir læknar staldra mun styttra við í starfi nú en áður og reyna að koma sér sem fyrst í sérnám erlendis. Það eru mjög fáir sem eru lengur en tvö ár í starfi sem almennir læknar. Aðlögun í starfi og kennsla í námsstöðum er algerlega ófullnægjandi og almennir læknar eru notaðir sem vinnudýr á spítalanum til að halda hlutum gangandi. Þetta er auðvitað algerlega óásættanlegt. Það verður að tryggja tíma til kennslu. Skortur á aðlögun í starfi er ógn við öryggi sjúklinga og dregur úr afköstum og starfsánægju. Atvinnurekanda ber skýr lagaleg skylda til að tryggja starfsmönnum aðlögun í starfi og það sér hver maður hvað það getur þýtt þegar ungur læknir sem hefur aldrei komið í húsið er strax settur í vinnu á gólfinu. Þetta er hættulegt og ógnar öryggi sjúklinga. Vinnuveitandinn ætti að sýna þessu áhuga. Allar aðrar starfsstéttir innan spítalans fá greidda starfsaðlögun nema unglæknar. Mikilvægt er einnig að skilgreina mönnunarþörfina en stjórn spítalans hefur aldrei fengist til þess. Ástæða þess að Félag almennra lækna fór að vinna í þessum málum er mikil óánægja meðal félagsmanna með starfsaðstöðu og kjör sín og það er mjög óeðlilegt að þeir sem eru að byrja feril sinn séu strax orðnir óánægðir með hlutskipti sitt. Óánægjan nær einnig til sérfræðinga og þetta er sannarlega eitthvað sem stjórn stofnunarinnar ætti að hafa áhyggjur af og einbeita sér að úrbótum."

Ekkert útlit fyrir samninga

Næstur tók til máls Kristján Guðmundsson á Læknastöðinni í Glæsibæ. Hann benti á að sérfræðingar hafa verið að vinna á sama einingaverði í krónum talið í fjögur ár. „Á sama tíma hefur allur kostnaður hækkað, þannig að staðan er einfaldlega sú að í dag eru færri krónur eftir þegar búið er að greiða allan kostnað en var áður. Við áttum fund með stjórn Sjúkratrygginga á dögunum þar sem við fórum fram á hækkun einingaverðsins. Við bentum á að ef einingaverðið hefði fylgt lögbundnum hækkunum væri hækkunin nokkurn veginn sú sama og fyrirhuguð launahækkun forstjórans, eða um 25%. Við höfum verið mjög þolinmóð í kreppunni en nú eru liðin fjögur ár."

Kristján varpaði síðan þeirri spurningu út í salinn hvort þar væri einhver sérfræðimenntaður sem hefði komið heim til starfa frá 2008 og fékk engin viðbrögð. Kristján sagði að lokum að í vetur stefndi í að sérfræðilæknar yrðu að brýna sig og seilast enn frekar í vasa sjúklinga. „Einsog það er nú skemmtilegt, en það er því miður ekkert útlit fyrir að bryddað verði upp á samningum við okkur í bráð."

Sigurður Guðmundsson sérfræðingur á lyflækningadeild Landspítala og fyrrverandi landlæknir og forseti heilbrigðisvísindasviðs HÍ var síðastur frummælanda. Hann ræddi um forgangsröðun í heilbrigðismálum og í ríkisfjármálum almennt og varpaði fram nokkrum spurningum í upphafi máls síns. „Er niðurskurður



Um 50 manns sóttu fundinn og þótti sumum að fjöldinn mætti vera meiri.



Hrönn Ólafsdóttir og Ómar Sigurvin Gunnarsson frá FAL kynntu afstöðu almennra lækna.

grunnstoða samfélagsins í heilbrigðismálum og menntamálum orðinn slíkur að við erum orðin hættuleg sjúklingunum? Er öryggi veiks fólks stefnt í hættu þegar sífellt er klipið af framlögum til þessara mála og áhugi, fórnfýsi, verkfýsi og kraftur fólksins sem í þjónustunni starfar er léttvægur fundinn? Þetta er sú stemmning sem núna ríkir í okkar röðum. Fólki finnst mörgu að tiltekið traust hafi verið rofið og ef við erum ekki þegar komin fram á bjargbrúnina er ég hræddur um að við stefnum hraðbyri þangað."

Sigurður benti ennfremur á að eftirspurn eftir þjónustu heilbrigðiskerfisins hefði aukist á árunum eftir hrunið og þá sérstaklega hvað varðaði geð- og sálfélagslega þjónustu. „Vandamál barnmargra fjölskyldna, atvinnulausra og aldraðra hafa einnig aukist og þessu finnur fólk fyrir sem starfar í heilbrigðisþjónustunni um allt land. Á sama tíma hefur fagfólk í heilbrigðisgeiranum leitað í auknum mæli eftir vinnu erlendis, sérstaklega læknar og hjúkrunarfræðingar, en þessar stéttir eru ekki bara gjaldgengar á alþjóðlegum atvinnumarkaði heldur eru þær líka mjög eftirsóttar."

Sigurður sagði að ákvörðun velferðarráðherra um að hækka laun forstjóra Landspítala hefði verið algerlega laus við tilfinningu fyrir aðstæðum og leitt til rofs á trausti, trúnaði og heilindum sem mikinn tíma tekur að afla aftur. „Fyrstu viðbrögð við þeirri ákvörðun að draga hækkunina til baka benda ekki til þess."

Heitar umræður

Í kjölfar framsöguerinda hófust almennar umræður og var fundarmönnum heitt í hamsi vegna ummæla velferðarráðherra um launakjör lækna á spítalanum og veltu fyrir sér hvernig bregðast skyldi við. Stjórn LR dró sig afsíðis og samdi ályktun fyrir fundinn að samþykkja og var hún samþykkt svohljóðandi:

„Almennur félagsfundur í Læknafélagi Reykjavíkur og Félagi almennra lækna lýsir áhyggjum af versnandi ástandi á Landspítalanum og í heilbrigðisþjónustunni í landinu. Við vaxandi álag, erfiðar vinnuaðstæður og vanmat á störfum fagfólks er auðvelt að skilja hvers vegna straumur heilbrigðisstarfsmanna hefur verið úr landi. Rof hefur orðið á trausti, trúnaði og heilindum milli heilbrigðisstarfsmanna og yfirstjórnar heilbrigðismála. Niðurskurður á fjárframlögum til heilbrigðismála er komin út yfir þolmörk. Ábyrgð heilbrigðisyfirvalda er mikil. Læknasamtökin hvetja því yfirvöld til tafarlausra úrbóta áður en óbætanlegur skaði hlýst af."

Ýmsum fundarmönnum þótti ályktunin ekki nægilega harðorð og að þar vantaði nokkuð á að fram kæmi hversu mikil reiði væri meðal lækna um ástand mála. Að lokum var þó fallist á ofangreinda tillögu með þeim rökum að skynsamlegast væri fyrir samtök lækna að halda sig við málefnalega og yfirvegaða umræðu. Nokkrar umræður urðu einnig um hvort semja skyldi sérstaka ályktun sem lýsti skoðun fundarins á ummælum ráðherrans í Kastljósþættinum en fallið var frá þeirri hugmynd með sömu rökum um yfirvegun og málefnalega afstöðu.

Nokkrir lýstu furðu sinni á því að ekki væri fullt útúr dyrum á fundinum og hvort læknar væru ekki áhugasamari um kjör sín en raun bæri vitni. Var þá á það bent að læknar héldu ekki fundi um kjaramál í vinnutíma sínum einsog aðrar heilbrigðisstéttir og það gæti verið hluti skýringarinnar. Engum blöðum var þó um það að fletta að læknum er heitt í hamsi og langlundargeði þeirra takmörk sett. Einn fundarmanna orðaði afstöðu sína með svofelldum hætti: „Það er gott að búa í Noregi."

Líffærafræðitími veturinn 1944

Þorkell Jóhannesson, Tryggvi Ásmundsson

Myndin er tekin í stofu XI í aðalbyggingu Háskóla Íslands þar sem 9 læknanemar sitja í kennslustund hjá prófessor Jóni Steffensen (1905-1991). Hér er horfst í augu við liðna tíð og hugað að prófi. Venja var að læknanemi settist í fremstu röð ef hann ætlaði að ganga undir fyrsta hluta próf í læknisfræði innan skamms, þetta var einskonar yfirlýsing af hálfu nemandans og tækifæri til að æfa sig í að segja frá og ræða við prófessor Steffensen. Tók prófessor Jón þá gjarnan upp til þess að kanna kunnáttu þeirra. Steffensen kenndi líffærafræði og svæðalýsingar líffæra ásamt lífeðlisfræði og lífefnafræði og hafði árum saman með höndum nær alla kennslu í fyrsta hluta í deildinni. Kennsla hans var því ómanneskjulega mikil í nútímaskilningi.



Ljósmyndari tímaritsins „Life" tók myndina árið 1944 í kennslu í Háskóla Íslands. Hjalti Þórarinsson (1920-2008) situr á fremsta bekk og Snorri Páll Snorrason (1919-2009) á öðrum bekk. Á aftasta bekk teljum við vera, talið frá vinstri: Ragnhildur Ingibergsdóttir (1923), Jónas Bjarnason (1922-1998), Stefán Haraldsson (1922-1996), fjórða manninn þekkjum við ekki, Jakob Jónasson (1920-2003) og Stefán P. Björnsson (1919-1999). Sjötta manninn þekkjum við ekki en giskum á að gæti verið Þorsteinn Árnason (1923-1965). Gott væri ef glöggir kollegar gætu bætt hér um. Myndin er úr safni Friðþórs Eydal og hefur ekki birst áður opinberlega.

Brautryðjandi í sykursýkis-rannsóknum fær Jahre-verðlaunin



Leif Groop

Sigurður Ingvarsson
Höfundur er forstöðumaður og prófessor við Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum

siguring@hi.is

Ákveðið hefur verið að sænski prófessorinn Leif Groop hljóti Anders Jahre-verðlaunin í líf- og læknisfræði árið 2012. Hann starfar við háskólann í Lundi. Leif fær verðlaunin fyrir brautryðjandi rannsóknir á tilurð og framvindu sykursýki, og sérstaklega fyrir uppgötvanir á áður óþekktum erfðaþáttum sem auka áhættuna á þessum sjúkdómaflokki.

Með ítarlegum faraldsfræðilegum rannsóknum hafa Leif og samstarfsfólk hans sýnt fram á að sykursýki er mun flóknari sjúkdómur en áður var talið. Hefðbundið er að flokka sykursýki í tvær gerðir, en rannsóknir Leifs hafa sýnt að um frekari undirtegundir er að ræða. Ennfremur hefur hann lýst allmörgum erfðabreytum sem nota má til að gera greiningarpróf til að kanna erfðafræðilega áhættu einstaklinga fyrir mismunandi gerðum sykursýki og veita þannig möguleika á markvissum forvörnum og meðferðarúrræðum. Uppgötvanir hans hafa vakið heimsathygli á fræðasviðinu og aukið skilning á eðli sjúkdómsins.

Leif leiðir rannsóknasamstarf sykursýkisseturs háskólans í Lundi sem hefur fengið sérstaka styrki frá sænsku rannsóknamiðstöðinni. Nánar um rannsóknirnar: ludc.med.lu.se/.

Anders Jahre-verðlaunin til yngri vísindamanna árið 2012 hljóta prófessorarnir Tibor Harkani við Karolinsku stofnunina og Kristian Pietras við Háskólann í Lundi. Tibor fær verðlaunin fyrir rannsóknir á ákveðnum sameindum sem taka þátt í starfsemi miðtaugakerfisins og Kristian fyrir rannsóknir á stjórnunarferli blóðflæðis til æxla.

Norðmaðurinn Anders Jahre stofnaði sjóð árið 1960 sem ætlað er að efla rannsóknir í líf- og læknisfræði á Norðurlöndunum og eru verðlaunin þau stærstu í rannsóknum á þessu sviði. Háskólinn í Ósló veitir verðlaunin og er upphæðin ein milljón norskra króna. Einnig eru veitt aukaverðlaun úr sjóðnum til yngri vísindamanna. Valnefnd 5 manna með fulltrúum læknadeilda háskóla Norðurlandanna vinnur úr tilnefningum og ákveður verðlaunahafa. Læknadeild Háskóla Íslands á fulltrúa í valnefndinni. Prófessorar við læknadeildir háskólanna á Norðurlöndunum geta sent tilnefningar til formanns valnefndar sem er Harald A. Stenmark á Radiumhospitalet í Ósló, sjá nánar: uio.no/english/about/facts/anders-jahre/nomination/

Jahre (1891-1982) var löglærður auðkýfingur og útgerðarmaður, þekktur fyrir hvalveiðiútgerð frá Sandefjord og vinnslu á hvalaafurðum. Hann var út-nefndur heiðursdoktor fyrir stuðning sinn við vísindastörf og uppbyggingu við Óslóarháskóla.

Læknar

SÁÁ auglýsir stöðu sérfræðilæknis og stöðu almenns læknis á Sjúkrahúsinu Vogi lausar til umsóknar.

Nánari upplýsingar veitir Valgerður Rúnarsdóttir læknir í síma: 824 7602 netfang: *valgerdurr@saa.is*

Er ráðstefna framundan?
Alhliða skipulagning ráðstefna og funda
Engjateigur 5 | 105 Reykjavík | 585-3900 | congress@congress.is | www.congress.is
congress REYKJAVÍK

Mannúðlegar geðlækningar og lúsaflekkusótt

Hávar Sigurjónsson

Áhugi Norðmanna á Íslandi á sér margar birtingarmyndir. Í norska læknablaðinu birtust á síðasta ári tvær greinar sem sækja efni sitt í sögu geðlækninga á Íslandi og í Íslendingasögurnar.

Sálfræðingurinn Olav Nyttingnes var í heimsókn á Íslandi í apríl 2010 ásamt norska geðheilsuráðinu og samstarfsmönnum við háskólasjúkrahúsið í Stafangri til að kynna sér aðstæður „í landi sem hvorki hefur sérstaka löggjöf um geðheilbrigðismál né notar ólar í rúmum."

Nyttingnes telur sögu geðheilbrigðisþjónustu á Íslandi mjög eftirtektarverða. Fyrir rúmum 100 árum hafi verið hér gamaldags landbúnaðar- og fiskveiðasamfélag sem var áratugum á eftir öðrum Evrópulöndum í samfélagsþróun, en engu að síður hafi verið reistur nútímalegur geðspítali þar sem beitt var sams konar lækningum og tíðkuðust annars staðar í Evrópu á þeim tíma. Árið 1933 urðu þáttaskil í íslenskum geðlækningum þegar Helgi Tómasson varð yfirlæknir á Kleppi og undir stjórn hans urðu geðlækningar á Íslandi mun mannúðlegri en annars staðar í Evrópu.

Nyttingnes tiltekur sérstaklega að Helgi bannaði alla notkun spennitreyja og óla í rúmum og beitti í stað þess samtalstækni og geðlyfjum þess tíma, sem voru morfín, skópólamín, klóral og barbítúratlyf. Sjúklingum sem þurfti að róa mátti halda niðri en aldrei lengur en 30 mínútur.

Nyttingnes bendir á að Helgi hafnaði lækningaaðferðum samtímans sem höfðu háa dánartíðni eða heilaskaða sjúklinga í för með sér, og kenning hans hafi verið að ofbeldi í meðferð skilaði sér í ofbeldisfullum sjúklingum. Hann hafnaði einnig aðferðum sem sjúklingar óttuðust mjög og taldi það draga mjög úr lækningagildi þeirra.

Þó að geðlækningar á Íslandi séu ekki algjörlega lausar við þvingun leyfast ekki rúmólar. Nyttingnes vísar í samtöl við íslenska geðlækna og sálfræðinga sem starfað hafa á geðdeildum á Norðurlöndunum og hefur eftir þeim að bráðamóttökur íslenskra geðdeilda séu rólegri en í Noregi og Svíþjóð og lyfjanotkun sé mjög svipuð. Meginheimild hans er þó saga Kleppspítala sem Óttar Guðmundsson geðlæknir ritaði og kom út 2007.

Nyttingnes hefur kynnt sér hvernig beita má þvingunarinnlögn og sjálfræðissviptingu geðsjúkra á Íslandi og ber það saman við löggjöfina í Noregi. Hann telur athyglisvert að þrátt fyrir að tölur um þvingunarinnlagnir hér séu ekki tæmandi, sé marktækur munur á fjölda slíkra innlagna í löndunum tveimur og greinilegt að þær séu mun færri á Íslandi. Ekki einasta sé þvingunarinnlögnum sjaldnar beitt hér en í Noregi, heldur sé þeim einnig beitt af meiri lipurð. Þetta telur Nyttingnes vera ótvíræða arfleifð Helga Tómassonar yfirlæknis.

Hann lýkur grein sinni með þeim orðum að saga íslenskrar geðlækninga sé að hluta til allt önnur en samtímasaga geðlækninga í Evrópu. „Lagaumhverfið á Íslandi sýnir að það er mögulegt fyrir lítið nútímalegt vestrænt land að veita geðheilbrigðisþjónustu án þess að smíða utan um hana sérstaka löggjöf."

Fyrstu heimildir um lúsaflekkusótt

Per Holck prófessor í líffærafræði við læknadeild Óslóarháskóla hefur um árabil tekið þátt í fornleifarannsóknum við Hrísbrú í Mosfellsdal. Hann telur að í Grettissögu og Eyrbyggjasögu sé að finna fyrstu frásagnir í sögu læknisfræðinnar af lúsaflekkusótt sem komið hafi upp á Íslandi í kringum árið 1000. Frásagnirnar eru sveipaðar dulúð og einkennin sem lýst er talin eiga uppruna sinn í forneskju og göldrum.

Í Eyrbyggjasögu segir af Fróðárundrunum. Hin suðureyska Þórgunna settist upp á Fróðá við Breiðafjörð og rúmföt hennar vöktu öfund Þóreyjar húsfreyju. Dag nokkurn um heyskapartíð lagðist ský yfir bæinn og varð niðamyrkur með rigningu. Þegar birti sá heimilisfólkið að rignt hafði blóði. Þórgunna kenndi óþæginda og gekk til hvílu og átti erfitt með andardrátt.


INTERNASJONAL MEDISIN

Beltefri psykiatri på Island

INTERNASJONAL MEDISIN

Hún kvaðst dauðvona og tók loforð af heimilisfólkinu að brenna allar eigur hennar eftir dauða hennar. Eftir dauða Þórgunnu hélt Þuríður eftir sængurfötum hennar og ekki er að sökum að spyrja, sauðamaður missir vitið og finnst dauður í rúmi sínu einn morguninn og gengur aftur. Á jólaföstu eru sex heimilismenn dauðir og allir ganga aftur. Áður en yfir lýkur eru draugarnir orðnir 12 og fylgja þeim alls kyns undur og skelfingar. Tekur ekki fyrir draugaganginn fyrr en Snorri goði ræður heimilisfólkinu að brenna allar fórur Þórgunnu og fenginn er prestur til að stökkva vígðu vatni á híbýlin.

Þá vitnar Holck til viðskipta Grettis við hinn sænska Glám í Grettissögu. Glámur deyr á dularfullan hátt, verður blásvartur og þrútinn á kroppinn, gengur þannig aftur og veldur miklum usla. Grettir réð niðurlögum hans en gekk svo nærri sér að hann var ekki samur maður eftir og þjáðist af sjúklegri myrkfælni það sem eftir var ævinnar.

Holck dregur þær ályktanir af lýsingum á útliti og hegðun persónanna í frásögnunum að hér sé um lúsaflekkusótt að ræða, sem lýsir sér í blóðflekkjum þar sem æðaveggir í húð og líffærum rofna. Einnig hafi sjúkdómurinn áhrif á miðtaugakerfið og geti valdið óráði. Þetta útskýri blásvart litaraft og vitstola hegðun. Smitleiðin er með fatalús og gat smitast hratt á milli manna ef búið var þröngt og hreinlæti ábótavant. Dánartíðni er um 50%.

Holck lýkur grein sinni með þeim orðum að það sé freistandi að draga þá ályktun af þessum lýsingum að á Íslandi hafi komið upp faraldur af lúsaflekkusótt árið 1000, en Eyrbyggja tiltekur nákvæmlega hvenær Fróðárundrin gerast. Þetta sé því hugsanlega fyrsta lýsingin á lúsaflekkusótt sem fyrirfinnst í sögu læknisfræðinnar þó vissulega geti sjúkdómseinkennin einnig átt við aðra smitsjúkdóma.

Til fróðleiks má geta þess að Hafsteinn Sæmundsson læknir hefur sett fram þá tilgátu að dauðsföll og ofskynjanir heimilisfólksins á Fróðá hafi stafað af sjúkdómnum ergotismus sem er eiturverkun er hagar sér með svipuðum hætti og lýst er í Eyrbyggju.

Heimildir

1. Nyttingnes O. Beltefri psykiatri på Island. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131; 1316-8.
2. Holck P. Flekktyfus på sagatidens Island? Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131; 2504-6.
3. Sæmundsson H. Lesbók Morgunblaðsins 1993; 13. mars: 10.

Vísinda- og þróunarstyrkir Haustúthlutun 2012

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 haustúthlutun 2012 þurfa að berast sjóðnum fyrir 20. október næstkomandi og ber að skila rafrænt á þar til gerðum eyðublöðum til Margrétar Aðalsteinsdóttur (magga@lis.is), hjá Læknafélagi Íslands, Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi, ásamt rannsóknar- og fjárhagsáætlunum eða framgangsskýrslu ef um endurumsókn sama verkefnis er að ræða.

Starfsstyrkir geta verið allt frá einum til 12 mánaða í senn. Upphæð styrks 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.

Nánari upplýsingar veitir Jóhann Ágúst Sigurðsson (johsig@hi.is)

Stjórn Vísindasjóðs FÍH

Öldungadeildarfundir haustið 2012

3. október
Jónas Elíasson, prófessor emeritus
„Hættan af gosum og flóðum úr Mýrdals og Eyjafjallajökli."

7. nóvember
Sveinn Einarsson, fyrrv. þjóðleikhússtjóri
„Hver drap Guðmund Kamban?"

5. desember
Friðþór Eydal
„Herspítalar á Íslandi í síðari heimsstyrjöldinni"

12. desember
AÐVENTUFAGNAÐUR í lðnó.

Öldungadeild Læknafélags Íslands

Heimilislæknir – Domus Medica

Laus er til umsóknar staða sérfræðings í heimilislækningum í Domus Medica. Staðan er laus frá 1. janúar 2013. Um fullt starf er að ræða. Í fullu starfi felst að hafa að minnsta kosti 1500 sjúkratryggða á skrá.

Staðan fellur undir rammasamning Sjúkratrygginga Íslands (SÍ) við heimilislækna sem starfa utan heilsugæslustöðva. Staðan sem um ræðir er staða sérfræðings í heimilislækningum samkvæmt fyrrgreindum samningi og er hún bundin við starfstöð í Domus Medica. Læknir sem ráðinn er í stöðuna þarf að vera í samstarfi við þann hóp heimilislækna er þar starfar, meðal annar vegna afleysinga.

Hæfniskröfur:
Heimilislæknir skal hafa sérfræðiviðurkenningu í heimilislækningum.

Nánari upplýsingar veitir Jón Gauti Jónsson framkvæmdastjóri DM eða Björgvin Bjarnason heimilislæknir (jongauti@domusmedica.is - 563 1025 og heimilislaeknar@gmail.com - 822-5634)

Greiðslur eru samkvæmt ofangreindum samningi við SÍ og um hlutdeild sjúkratryggðra fer skv. reglugerð um hlutdeild sjúkratryggðra í kostnaði vegna heilbrigðisþjónustu, nú rg. nr. 1175/2011.

Umsóknarfrestur er til og með 21. október 2012.

Umsókninni skulu fylgja vottfestar upplýsingar um nám, fyrri störf, reynslu af kennslu, vísindavinnu og stjórnunarstörfum, ásamt sérprentun eða ljósriti af greinum sem umsækjandi kann að hafa birt eða skrifað.

Félag íslenskra lyflækna

XX. þing Félags íslenskra lyflækna

16. - 17. nóvember 2012
Í Hörpu, tónlistar og ráðstefnuhúsi

Meginþema þingsins verður staða og framtíð lyflækninga
í íslenskri heilbrigðisþjónustu undir
yfirskriftinni „lyflækningar á krossgötum".
Dagskráin verður fjölbreytt og ætti að höfða til breiðs hóps lyflækna og heimilislækna, sem og annarra lækna og fagstétta á heilbrigðissviði.
Í tengslum við þingið verða fyrirtæki með kynningu á vörum og þjónustu.

Skráning á þingið: www.athygliradstefnur.is

ATHYGLI
RÁÐSTEFNUR



Lopress Comp

- Til meðferðar við háþrýstingi

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

actavis

Sérlyfjatexti á bls. 560-

Heilsa kvenna í víðu samhengi

***Við góða heilsu? Konur og heilbrigði í nútímasamfélagi* er titill bókar sem kom út nú í september og hefur að geyma 15 fræðilega kafla um heilsufar kvenna. Ritstjórar bókarinnar eru Helga Gottfreðsdóttir og Herdís Sveinsdóttir en ritstjóri tilnefndur af Háskólaútgáfunni var Ólöf Sigurðardóttir. *Læknablaðið* kynnti sér bókina og ræddi við ritstjórana.**

Aldarafmæli Háskóla Íslands var hvati að útgáfu bókarinnar segja ritstjórarnir: „Þörfin fyrir bók af þessu tagi var löngu ljós og okkar hlutverk var að virkja konur sem stundað hafa rannsóknir á heilsu kvenna til að skrifa greinar sem hægt væri að gefa út í einni bók. En hugmyndafræðin að baki bókinni hefur verið til staðar allt frá því að kennsla í ljósmóðurfræðum hófst við Háskóla Íslands 1995. Þá var strax haldið námskeið um heilbrigði kvenna. Í fyrstu námslýsingu sagði að námskeiðið miðaði að því að nemendur yrðu „meðvitaðir um sálræna, félagslega, umhverfis- og líffræðilega þætti sem hafa áhrif á heilbrigði kvenna". Jafnframt að þeir gerðu sér „grein fyrir áhrifum pólitískrar stefnumótunar á heilbrigði kvenna". Þetta námskeið er hið eina sinnar tegundar innan Háskóla Íslands og má segja að það sem þar er lögð áhersla á endurspeglist í þessari bók. Þannig var upphaflegt markmið með bókinni að fjalla um hvernig líffræðilegir þættir, umhverfi, samfélag og menning móta viðhorf fólks til heilsufars og sjúkdóma. Jafnframt hvernig staðið hefur verið að rannsóknum á heilbrigði kvenna og hvert fortíðin hefur leitt okkur. Í öllum köflum bókarinnar er þetta markmið haft að leiðarljósi, þótt á mismunandi máta sé."

Efni bókarinnar skiptist í fjóra hluta: Blæðingar og ímynd kvenna, Barneignir og heilsa, Samfélagsgerð og heilsa og Einkenni og sjúkdómar.

Þær Helga og Herdís segja að vinna við bókina hafi staðið í tvö ár. „Bókinni er ætlað að nýtast til kennslu á háskólastigi en einnig vonumst við til að almenningur hafi gagn af henni enda eru kaflarnir flestir mjög aðgengilegir þó hvergi hafi verið slegið af kröfum um fræðileg vinnubrögð.

Kristín Ástgeirsdóttir jafnréttisstýra ritar formála og segir þar meðal annars: „Sú bók sem hér birtist á vonandi eftir að vekja miklar og frjóar umræður um heilbrigði kvenna, afstöðu til kvenlíkamans og kyngreindar rannsóknir á heilbrigðissviði enda kemur hún víða við. Hér spinna konur úr sálfræði, félagsfræði, ljósmóðurfræði, hjúkrunar- og læknisfræði þræði í vef sem gefur okkur breiða mynd af því sem vel er gert sem og áhyggjuefnum. Eðlilega fær kynheilbrigði kvenna, allt frá getnaðarvörnum og meðgönguvernd til ófrjósemi, staðgöngumæðrunar og breytingaskeiðsins mikið rými. Þá koma áföll, geðsjúkdómar, vefjagigt, hjartasjúkdómar og lungnateppa við sögu en einnig hvaða áhrif félagsleg staða hefur á heilsufar kvenna. Rætt er hvert stefnir hvað varðar umönnun ungra sem aldinna í samfélagi þar sem hún er enn að mestu í höndum kvenna. Gömlu fólki mun fjölga mikið á næstu árum hér á landi eins og annars staðar. Hver á að annast það og hvaða áhrif mun þörf fyrir vaxandi þjónustu hafa á aðstæður kvenna og jafnrétti kynjanna? Þá fær útlitsdýrkunin sinn skammt en hún segir okkur mikið um það hvað sumar konur eru tilbúnar að gera við líkama sinn til að uppfylla „kröfur" um „æskilegt" útlit. Þar leika markaðsöflin lausum hala og beita öllum brögðum til að auka óánægju kvenna með eigin líkama og veikja sjálfsmynd þeirra."

Rannsóknir á körlum

Aðspurð um hvort heilsufar kvenna kalli á sérstaka umfjöllun frekar en umfjöllun um heilsufar fólks almennt, segir Helga: „Rannsóknir á stórum sjúkdómahópum grundvallast að miklu leyti á körlum og gefur kannski ekki rétta mynd af heilsufari kvenna. Í því sambandi má nefna kafla í bókinni eftir Þórdísi Jónu Hrafnkelsdóttur, „Konur og hjartasjúkdómar: goðsögnin um hjartasjúkdóma sem karlaveiki" er fjallað um konur og hjartasjúkdóma, en þeir hafa verið álitnir karlasjúkdómar fyrst og fremst. Rannsóknir hafa hins vegar sýnt að algengasta dánarorsök kvenna er hjartasjúkdómar, svo þetta styður það að nauðsynlegt er að rannsaka heilsufar kvenna sérstaklega."

Í kafla Þórdísar Jónu kemur meðal annars fram að „markvisst er unnið að því að auka vitund almennings og fagfólks um hjarta- og æðasjúkdóma kvenna, en hlutfall þeirra í rannsóknum á sjúkdómunum er oft mjög lágt, eða 0-25%, og á það sér skýringar í þröngsýni vísindamanna og líffræðilegum mun kynjanna. Leiðbeiningar um meðferð þessara sjúkdóma hjá konum hvíla því á veikari vísindalegum grunni en hjá körlum."

Herdís nefnir að árið 1993 hafi Bandaríska heilbrigðisstofnunin ákveðið að setja reglur um að styrkja ekki rannsóknir nema tryggt væri að meðal þátttakenda væri nægilegur fjöldi karla og kvenna til að niðurstöður gæfu rétta mynd. „Þetta á ekki bara við um hjartasjúkdóma heldur líka aðra stóra sjúkdómaflokka einsog geðsjúkdóma en þeir birtast með talsvert öðrum hætti hjá konum en körlum."

Ástralski sálfræðingurinn Jane M. Usher, sem heimsþekkt er fyrir bækur sínar um geðsjúkdóma kvenna, skrifar kafla í bókina sem nefnist „Geðveiki kvenna: goðsagnir og veruleiki". Í kaflanum er fjallað á gagnrýninn hátt um líf- og læknisfræðilegar, félags- og menningarfræðilegar og sálfræðilegar rannsóknir á þunglyndi kvenna, en faraldsfræðilegar rannsóknir sýna endurtekið að hlutfallslega fleiri konur en karlar finna fyrir þunglyndi.

Helga vitnar í inngang Kristínar Ástgeirsdóttur þar sem fram kemur að konur eru í meirihluta meðal öryrkja á Íslandi en Kristín telur að kynjamun hvað varðar heilbrigði hafi alls ekki verið gefinn nægilegur gaumur. Þær taka undir þetta og Helga vísar í kafla Þóru Jennýjar Gunnarsdóttur: „Álag á álag ofan: reynsla kvenna með vefjagigt" en þar er stór hópur kvenna með sjúkdóm sem verið hefur að miklu leyti falinn hingað til. „Sjúkdómar og sjúkdómaflokkar eiga misvel upp á pallborðið í umræðunni og það á bæði við um stjórnmálamenn og heilbrigðisstarfsfólk. Í þessu samhengi má einnig nefna kafla Helgu Jónsdóttur og Rósu Jónsdóttur, „Konur og langvinna lungnateppa: Þögull faraldur" en þar kemur fram að konur með langvinna lungnateppu er hratt vaxandi skjólstæðingahópur heilbrigðisþjónustunnar víðs vegar um heiminn. „Þær nota þjónustuna meira en karlar þótt sjúkdómurinn sé síður greindur hjá þeim. Margt bendir til þess að líkami kvenna þoli reykingar verr en líkami karla, auk þess sem konum tekst síður að hætta að reykja."



Ritstjórarnir Helga Gottfreðsdóttir og Herdís Sveinsdóttir.

Útlitsdýrkun og markaðsvæðing

Herdís bendir þó á að ekki megi einblína um of á kynin þegar rætt er um heilsufar. „Tvíflokkun af þessu tagi getur verið misvísandi. Breytileikinn á milli kynjanna er sannarlega mikill en aldur og félagsleg staða hefur einnig mikil áhrif á heilsufar og því getur samanburður á konum um tvítugt og sextugt verið ónákvæmari en á milli stráks og stelpu um tvítugt sem lifa svipuðu lífi. Við þurfum líka að huga að þessu."

Áhrif samfélagsins á ímynd og útlit kvenna eru einnig tekin til umfjöllunar og þar má nefna kafla Sæunnar Kjartansdóttur „Útlit – Innlit: um meint lýti innri skapabarma". „Hér er spurt hvort markaðsvæðing samfélagsins hafi náð til heilbrigðiskerfisins og þar sé verið að koma til móts við væntingar fremur en raunverulega þarfir," segir Helga. „Í kaflanum er fjallað um undirliggjandi hugmyndir kvenna um útlit sitt, en ómeðvitað leitast konur oft við að uppræta vanmátt og ná tökum á lífi sínu með því að ráðskast með líkamann. Jafnframt er horft til samfélagslegra viðhorfa og gildismats sem gerir lítinn greinarmun á ímynd og veruleika, hampar útliti kvenna með átröskun og elur á bábiljum um að samhengi sé á milli útlits og sjálfsmyndar. Heilbrigðisstarfsfólk fer ekki varhluta af áróðri markaðsaflanna um áhrifamátt „rétts útlits". Þess vegna er lögð áhersla á að heilbrigðisstarfsfólk grandskoði hugmyndir sínar um eðlilegt útlit kvenna og leitist við að sjá við áróðri markaðsaflanna jafnt sem eigin fordómum."

Kafli Ástríðar Stefánsdóttur sem ber yfirskriftina „Er staðgöngumæðrun heilbrigðisþjónusta?" varpar fram þeirri spurningu hvort barnleysi sé heilbrigðisvandi. „Í kaflanum rökstyður höfundur tvíþætt áhrif sem staðgöngumæðrun sem hluti af heilbrigðisþjónustu getur haft: Annars vegar geti staðgöngumæðrun í þeim tilgangi að ráða bót á barnleysi valdið samfélagslegum þrýstingi á fleiri hópa að nýta sér þessa þjónustu og stuðlað þannig að því að sjúkdómsvæða barnleysi. Hins vegar megi segja að ef líta eigi á staðgöngumæðrun sem lækningu sem heilbrigðisþjónustan býður upp á geti staðgöngumóðirin orðið að „tæki heilbrigðisstarfsfólks" til að lækna ófrjósemi. Komið sé út á hála braut þar sem liður í heilbrigðisþjónustu er að hafa milligöngu um staðgöngumæðrun og bent á slíkt sem lausn við ófrjósemi. Hún setji fagfólk í vandasama stöðu.

Þetta vekur upp margar spurningar varðandi frjósemi og afleiðingar fæðinga sem stofnað er til með læknisfræðilegu inngripi en það er staðreynd að slíkar fæðingar hafa vandamál í för með sér sem ekki hafa verið rædd eða rannsökuð til hlítar." Í kafla Helgu Gottfreðsdóttur og Helgu Sólar Ólafsdóttur „Ófrjósemi – afleiðingar meðferðar fyrir konur" er fjallað um þetta, en ófrjósemi er í nútímasamfélagi skilgreind sem heilsufarsvandi samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni. „Þróun í meðferð við ófrjósemi hefur aðallega beinst að úrræðum fyrir konur en rannsóknir sýna að slíkum meðferðum fylgja líkamlegar og tilfinningalegar aukaverkanir. Hér má nefna rannsóknir á þunglyndi en vísbendingar eru um að konum sem finna fyrir þunglyndi í kjölfar tæknifrjóvgunarmeðferðar sé hættara við þunglyndi síðar á ævinni. Jafnframt eru líkamleg vandamál eins og háþrýstingur algengari og fyrirburafæðingar tíðari."

Herdís fjallar um upphaf tíðablæðinga hjá stúlkum í kaflanum „Varð ég kona í dag?" og bendir á að þótt blæðingar séu sameiginleg reynsla kvenna fer umræða um þær ekki hátt og samræður mæðra og dætra um blæðingar eru mismiklar. „Jákvæð viðhorf til blæðinga og að þekkja og vita hvað tekur við þegar þær hefjast virðist hins vegar skipta máli í þroska unglingsstúlkna. Neikvæð viðhorf hafa tengst því að konur hlutgeri sjálfar sig en það getur haft neikvæðar sálrænar afleiðingar, svo sem líkamsskömm. Meðalaldur stúlkna við fyrstu blæðingar lækkaði á síðustu öld og er nú um 13 ár. Aldurslækkunin kom fyrst fram hjá stúlkum í efri stigum samfélagsins og er ástæðan meðal annars rakin til betri næringar þeirra. Áhrifaþættir aldurs við fyrstu blæðingar virðast þó vera að breytast frá því að vera jákvæðir, eins og betri næring, í að vera neikvæðir, til dæmis ofneysla matar, minni hreyfing og efnamengun en þetta eru allt þættir sem valdið hafa miklum heilsufarsvandamálum í nútímasamfélögum. Að byrja fyrr en jafnöldrur á blæðingum virðist auka líkur á að stúlkur eigi erfitt með að takast á við unglingsárin. Fleiri þunglyndiseinkenni hafa mælst hjá þeim stúlkum, auk þess sem þeim er hættara við átröskun og ýmsum hegðunarvandamálum. Takmarkaðar íslenskar rannsóknir eru fyrir hendi um fyrstu blæðingar. Í ljósi þess að umhverfi og félagslegar aðstæður stúlkna hafa áhrif á hvernig þær takast á við fyrstu blæðingar er því mikilvægt að afla upplýsinga um hvernig íslenskar stúlkur bregðast við."

Háskólaútgáfan gefur bókina út og hún er fáanleg í Bóksölu stúdenta og helstu bókabúðum.

SERVIER

Valdoxan® agomelatin

Fyrir sjúklinga með miðlungs til alvarlegt þunglyndi[1]

25 mg
ein tafla
tekin fyrir svefn
á kvöldin



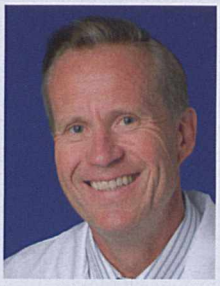
- Verkar gegn þunglyndi - óháð alvarleika sjúkdómsins[1]
- Veldur ekki kynlífstruflunum[1,2]
- Engin þekkt áhrif á líkamsþyngd[1]
- Engin þekkt áhrif á hjarta - og æðakerfi[1]

Sérlyfjatexti á bls. 562

Referencer
1. Produktresumé Valdoxan® 2. Kennedy et al. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:(3): 329-33. 3. Brev fra Lægemiddelstyrelsen: 30. september 2011
Se pligttekst på side XX

Geta milliverkanir lyfja leitt til lengingar á QT-bili?





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

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

Höfundar taka fúslega við athugasemdum frá lesendum um pistlana og önnur lyfjatengd efni.

Rúmlega þrítug kona með margþættan geðsjúkdóm og á flókinni geðlyfjameðferð fékk hjartsláttartruflanir í kjölfar innleiðingar á klózapínmeðferð, 125 mg að kvöldi. Önnur geðlyf sem konan tók voru palíperídón, sertralín, levómeprómasín og zopiklón. Hún tók einnig ofnæmislyfin fexófenadín og hýdroxýsín og hjartalyfin doxazósín og enalapríl/hýdróklórtíasíð. Hún var með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi en hafði áður átt við hjartsláttartruflanir að etja. Geðlæknir konunnar hafði samband við Miðstöð lyfjaupplýsinga og varpaði fram þeirri spurningu hvort einkennin nú gætu verið vegna aukaverkana eða milliverkana lyfjanna?

Milliverkanaleit í Micromedex og Stockley's Drug Interactions leiddi í ljós viðvaranir um lengingu á QT-bili vegna samlagningaráhrifa lyfjanna klózapín, levómeprómasín og palíperídón. Viðvaranir þessar eru byggðar á upplýsingum frá framleiðendum (*product information*). Ekki er vísað í nein tilfelli í heimildum né rannsóknir sem styðja þessar viðvaranir.

Hins vegar var milliverkun á milli klózapín og sertralín metin klínískt mikilvæg, enda allnokkur tilfelli að finna í heimildum. Í einu tilfelli hafði sjúklingur verið á 175 mg af klózapín og sertralín viðbót framkallaði tvöföldun í blóðþéttni klózapíns.[1] Talið er að sertralín geti hamlað niðurbroti klózapíns í lifur og hækkað þéttni þess í blóði umtalsvert. Getur það aukið líkur á aukaverkunum, þar með talið lengingu á QT-bili. Þessi milliverkun er talin möguleg með öllum sértækum serótónín-endurupptökuhemlum (SSRI) en þó síst með cítalóprami.[2]

Viðvaranir um lengingu á QT-bili er að finna í sérlyfjatextum margra lyfja og er það yfirleitt talið tengjast áhrifum lyfjanna á kalíumgöng í hjarta (*delayed rectifier potassium current*) og vera skammtaháð. Algengustu lyfjaflokkarnir eru lyf sem eiga að verka gegn hjartsláttartruflunum, geðlyf, sýklalyf og andhistamínlyf. Oft er óvíst um klínískt mikilvægi þessarar mögulegu aukaverkunar sem virðist mjög einstaklingsbundin og óvíst hvort hún leiði í öllum tilfellum til lífshættulegra hjartsláttartruflana (*torsades de pointes*).[3,4] Reynt hefur verið að flokka lyfin í þrennt eftir líkum þess að þau valdi QT-lengingu. Flokkunin skiptir lyfjum í þau sem örugglega valda QT-lengingu, þau sem líklega valda því og þau sem mögulega geta leitt til þessara aukaverkunar.[5] Slíka flokkum má meðal annars finna á www.azcert.org.

Einnig er mikilvægt að meta áhættu út frá undirliggjandi áhættuþáttum hvers sjúklings fyrir sig, en þar má nefna aldur, kvenkyn, hjartabilun, hægslátt, hjartadrep, hýpókalemíu, hýpómagnesemíu, lifrarbilun og nýrnabilun.[3,4]

Milliverkanir lyfja sem geta mögulega leitt til lengingar á QT-bili geta átt sér stað á þrenns konar hátt. Í fyrsta lagi eru það tvö lyf sem bæði geta lengt QT-bilið með því að hafa áhrif á kalíumgöng í hjarta (samlagningaráhrif). Í öðru lagi eru það lyf sem hafa áhrif á umbrot hvors annars, þannig að eitt lyf hemur niðurbrot lyfs sem getur lengt QT-bil og hækkað þéttni þess í blóði umtalsvert. Í þriðja lagi eru það samsetningar þar sem bæði lyfin geta lengt QT-bil og annað dregur auk þess úr niðurbroti hins.[3,5] Ekki er þó alltaf sjálfgefið að slíkar milliverkanir séu klínískt mikilvægar og þarf að meta það í hverju tilviki fyrir sig.[3,6]

Svar: Notkun klózapíns og sertralíns samtímis getur leitt til umtalsverðrar hækkunar á þéttni klózapíns í blóði og aukið líkur á aukaverkunum. Í dæminu hér að ofan var mælt með því að láta reyna á það að lækka klózapínskammt og íhuga að hætta sertralínmeðferð. Einnig var bent á þann möguleika að að hætta sertralínmeðferð og reyna meðferð með cítalóprami.

Heimildir

1. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry 1996; 153: 820-2.
2. Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, Wickham H, Murray R. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13: 19-21.
3. Kannankeril PJ. Understanding drug-induced torsades de pointes: a genetic stance. Expert Opin Drug Saf 2008; 7: 231-9.
4. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003; 289: 2120-7.
5. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. Pharmacotherapy 2003; 23: 881-908.
6. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions and qt interval prolongation. Pharmacy Times. hanstenandhorn.com/hh-article08-09.pdf - september 2012.

Leiðrétting

Í síðasta tölublaði, 09. tbl. 98. árg. 2012, vantaði heimildatexta neðst í auglýsingu fyrir lyfið Valdoxan. Beðist er velvirðingar á þeim mistökum.

Pentasa
Samantekt á eiginleikum lyfs - styttur texti

Heiti lyfs PENTASA, forðatöflur. **Virk innihaldsefni og styrkleikar** Mesalazín 500 mg og 1 g .
Ábendingar Til meðferðar á vægri til miðlungsmikilli sáraristilbólgu (ulcerative colitis) eða Crohns sjúkdómi. **Skammtar og lyfjagjöf** Fullorðnir: Skammtar eru einstaklingsbundnir *Virkur sjúkdómur (sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur)* Allt að 4,5 g mesalazín daglega, skipt í nokkra skammta. *Viðhaldsmeðferð-sáraristilbólga,* Ráðlagður skammtur, 2 g mesalasín einu sinni á dag. *Viðhaldsmeðferð-Crohns sjúkdómur,* Allt að 4,5 g daglega, skipt í nokkra skammta. Börn (≥6 ára): Skammtar eru einstaklingsbundnir. Takmarkaðar upplýsingar eru um verkun hjá börnum (6-18 ára). *Virkur sjúkdómur (sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur)* Upphafsskammtur 30-50 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Hámarksskammtur er 75 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Heildarskammtur/dag á ekki að vera meiri en 4 g. *Viðhaldsmeðferð (sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur)* Upphafsskammtur er 15-30 mg/kg líkamsþunga/dag, skipt í nokkra skammta. Heildarskammtur/dag á ekki að vera meiri en 2 g. Almennt (Börn ≥6 ára) er mælt með hálfum fullorðinsskammti fyrir börn sem eru léttari en 40 kg, og hefðbundnum fullorðinsskammti fyrir börn sem eru yfir 40 kg að þyngd. Aldraðir: Ekki þarf að minnka skammta. Skert nýrnastarfsemi: sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun. Breyta skal um meðferð hjá sjúklingum með bráðan Crohns sjúkdóm sem ekki svara meðferð með 4 g af mesalazíni á dag innan 6 vikna, einnig hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fá bakslag þrátt fyrir viðhaldsmeðferð með 4 g af mesalazíni á dag. Forðatöflurnar má ekki tyggja. Til að auðvelda töku taflnanna má skipta þeim eða hræra þær út í vatni eða ávaxtasafa rétt fyrir notkun. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega og samkvæmt fyrirmælum til að ná tilætlaðri verkun. **Frábendingar** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna Ofnæmi fyrir salisýlötum. Alvarlega skert lifrar- eða nýrnastarfsemi. Maga- eða skeifugarnarsár. Blæðingarhneigð. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun** Flestir sjúklingar sem hafa óþol eða ofnæmi fyrir súlfasalazíni geta tekið Pentasa án þess að fá ofnæmiseinkenni. Gæta skal þó varúðar við meðferð sjúklinga sem eru með ofnæmi fyrir súlfasalazíni (vegna hættu á ofnæmi fyrir salisýlötum). Við bráð einkenni óþols t.d. kviðarkrampa, skyndilega kviðverki, hita, mikinn höfuðverk og útbrot, skal hætta meðferð strax. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Læknirinn þarf að meta lifrarpróf, svo sem ALAT eða ASAT, fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meta þarf nýrnastarfsemi reglulega (t.d. með mælingu á sermiskarbamíði, sermiskreatíníni, þvagseti (urinsedimentation) og methemoglóbínmælingu) sérstaklega við upphaf meðferðar. Læknirinn þarf að meta þvag (prufustrimlar) fyrir upphaf meðferðar og á meðan á meðferð stendur. Hafa ber í huga eiturverkun á nýru af völdum mesalazíns, ef nýrnastarfsemi sjúklings skerðist meðan á meðferð stendur. Við samhliða notkun annarra lyfja sem þekkt er að geti haft eituráhrif á nýru, á að fylgjast oftar með nýrnastarfseminni. Fylgjast skal vel með sjúklingum með lungnasjúkdóma allan meðferðartímann, sérstaklega þeim sem eru með astma. Ofnæmisviðbragða í hjarta (hjartavöðvabólga og gollursbólga) af völdum mesalazíns hefur orðið vart í mjög sjaldgæfum tilfellum. Alvarleg blóðmein (blood dyscrasias) hafa örsjaldan verið skráð í tengslum við notkun mesalazíns. Mælt er með að teknar séu blóðprufur (deilitalning hvítkorna) fyrir meðferð og á meðan að meðferð stendur, allt eftir ákvörðun læknisins. Eins og greint er frá í kaflanum um milliverkanir getur samhliða meðferð með mesalazíni aukið hættu á blóðmeinum hjá sjúklingum sem fá azatíóprín, 6-mercaptopúrín eða tíóguanín. Hætta skal meðferð við grun eða vísbendingar um þessar aukaverkanir. Samkvæmt almennri viðmiðun er gert ráð fyrir að gerðar séu eftirlitsrannsóknir á blóði og þvagi hjá sjúklingnum 14 dögum eftir upphaf meðferðar, síðan tvisvar eða þrisvar í viðbót með 4 vikna millibili. Ef niðurstöður rannsókna eru eðlilegar skal síðan endurtaka rannsóknir á þriggja mánaða fresti, annars um leið og einhver einkenni um sjúkdóm koma fram. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir** Samtímis meðferðir með Pentasa og azatíópríni, 6-mercaptopúríni eða tíóguaníni hafa í nokkrum rannsóknum sýnt aukna tíðni beinmergsbælingar og það lítur út fyrir að um milliverkun sé að ræða. Þó er ekki búið að útskýra milliverkunina að fullu. Mælt er með reglulegum rannsóknum á hvítfrumum og skammtaaðlögun tíópúríns. Veik merki eru um að mesalazín geti minnkað storkuvörn warfaríns. **Meðganga og brjóstagjöf** Má einungis nota á meðgöngu, og við brjóstagjöf ef líklegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið. **Aukaverkanir** Algengustu aukaverkanirnar, sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, eru niðurgangur, ógleði, kviðverkir, höfuðverkur, uppköst og útbrot. Óþolseinkenni og lyfjahiti sjást öðru hverju.Tíðni aukaverkana byggt á klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu: Algengar (≥1/100 til <1/10): *Taugakerfi:* Höfuðverkur, svimi. *Meltingarfæri:* Niðurgangur, kviðverkir, ógleði, uppköst. *Húð og undirhúð:* Útbrot (þmt. ofsakláði, útbrot með hörundsroða). *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað:* Hiti. Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000): *Taugakerfi:* Sundl. *Hjarta:* Hjartavöðvabólga*, gollurshússbólga*. *Meltingarfæri:* Hækkun á amýlasa, bráð brisbólga* vindgangur. *Húð og undirhúð:* Ljósnæmiviðbrögð. Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000): *Blóð og eitlar:* Eósínfíklafjöld (sem einn þáttur í ofnæmisviðbrögðum), breyting á blóðkornatalningu (blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, hvítfrumnafæð (þ.m.t. kyrningafæð, og daufkyrningafæð), blóðflagnafæð, kyrningahrap, blóðfrumnafæð). *Ónæmiskerfi:* Pancolitis, lyfjahiti. *Taugakerfi:* Úttaugakvilli, góðkynja hækkun á innankúpuþrýstingi (hefur verið greint hjá unglingum á gelgjuskeiði). *Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:* Ofnæmis og trafin (fibrotic) viðbrögð í lungum (þmt. mæði hósti, berkjukrampi, ofnæmisbólga í lungnablöðrum, eósínfíklafjöld í lungum, millivefslungna-sjúkdómur, íferð í lungum, lungnabólga. *Meltingarfæri:* Bráð versnun einkenna sáraristilbólgu. Lifur og gall: Hækkun lifrarensíma, gallteppuþátta (cholestasis parameters), og bilirúbíns, eiturverkanir á lifur (þ.m.t. lifrarbólga*, gallteppulifrarbólga, skorpulifur, lifrarbilun). *Húð og undirhúð:* Skalli, ofnæmisbólga í andliti (Quinke´s edema). *Stoðkerfi og stoðvefur:* Vöðvaverkir, liðverkir, einkenni sem líkjast rauðum úlfum. *Nýru og þvagfæri:* Skerðing á nýrnastarfsemi (þmt. bráða og viðvarandi millivefsnýrnabólga*, nýrungaheilkenni, nýrnabilun), mislitun þvags, nýrnabilun sem getur gengið til baka þegar notkun lyfsins er hætt. *Æxlunarfæri og brjóst:* Sæðisfrumnaekla (afturkvæm). Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): *Ónæmiskerfi:* Ofnæmisviðbrögð. * Sá verkunarmáti mesalazíns sem veldur hjartavöðva- og gollurshússbólgu, brisbólgu, nýrnabólgu og lifrarbólgu er ekki þekktur, en gæti verið vegna ofnæmis. Mikilvægt er að hafa í huga að mörg þessara einkenna geta einnig stafað af þarmabólgusjúkdómnum sjálfum. **Dagsetning endurskoðunar textans** 14. mars 2012. **Markaðsleyfishafi** Ferring Lægemidler A/S, Kay Fiskers Plads 11, 2300 København S, Danmörk. **Umboðsaðili á Íslandi**: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ. **Hámarks smásöluverð í september 2012** 500 mg: 100 stk. 7.760 og 500 mg 300 stk. 21.594, 1 g: 60 stk. 9.828. þynnupakkningar. **Greiðsluþátttaka** B **Afgreiðslutilhögun** Lyfseðilsskylt lyf (R). Sjá nánari upplýsingar um lyfið á www.serlyfjaskra.is.

Picoprep
Samantekt á eiginleikum lyfs - styttur texti

Heiti lyfs PICOPREP, mixtúruduft, lausn. **Virk innihaldsefni og styrkleikar** Natríumpicosúlfat 10,0 mg, létt magnesíumoxíð 3,5 g, sítrónusýra, vatnsfrí 12,0 g. Inniheldur einnig: Kalíumvetniskarbónat 0,5 g [sem samsvarar 5 mmól (195 mg) af kalíumi] og laktósa (sem bragðefni). **Ábendingar** Úthreinsun þarma fyrir röntgenrannsóknir eða holsjárspeglun.Úthreinsun þarma fyrir skurðaðgerðir þegar talin er klínísk þörf á því (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun varðandi opnar skurðaðgerðir á ristli og endaþarmi). **Skammtar og lyfjagjöf** *Íkomuleið:* Til inntöku.
Sólarhringi fyrir rannsóknina/aðgerðina á spítalanum er mælt er með úrgangssnauðri fæðu. Meðan á meðferð með PICOPREP stendur er ráðlagt að drekka um það bil 250 ml af vatni eða öðrum tærum vökva á hverri klukkustund, meðan á tæmingu stendur, til að forðast vökvaþurrð. *Leiðbeiningar um blöndun:* Blandið innihaldi eins bréfs í einn bolla af vatni (um það bil 150 ml). Hrærið í 2-3 mínútur og úr verður beinhvít, skýjuð, mixtúra með daufum appelsínuilmi. Drekkið mixtúruna. Ef mixtúran verður of heit, bíðið þá þar til hún kólnar hæfilega svo að hægt sé að drekka hana. *Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir):* Innihaldi eins bréfs er blandað í vatn samkvæmt leiðbeiningum, og tekið fyrir klukkan 8 að morgni daginn fyrir rannsóknina/aðgerðina. Annað bréf er tekið 6 til 8 klst. síðar. *Börn:* 1 – 2 ára: ¼ skammtapoki að morgni, ¼ skammtapoki seinnipartinn, 2 – 4 ára: ½ skammtapoki að morgni, ½ skammtapoki seinnipartinn, 4 – 9 ára: 1 skammtapoki að morgni, ½ skammtapoki seinnipartinn, 9 ára og eldri: fullorðinsskammtur. **Frábendingar** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna, hjartabilun, magateppa, sáramyndun í maga og þörmum, eitrunarristilbólga, eitrunarrisaristill, garnastífla, ógleði og uppköst, bráðasjúkdómar sem þarfnast skurðaðgerðar á kviðsvæði, t.d. bráð botnlangabólga, staðfest eða grunur um maga-/þarmastíflu eða rof í maga eða þörmum, veruleg vökvaþurrð, rákvöðvalýsa, of hátt magnesíum í blóði (hypermagnesemia), virkur bólgusjúkdómur í þörmum, hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi getur orðið uppsöfnun magnesíums í plasma. Í slíkum tilvikum skal nota annað lyf. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun** Þar sem klínískt marktækur ávinningur þarmahreinsunar fyrir skipulagða, opna, ristils og endaþarms aðgerð er ekki sannaður, á eingöngu að framkvæma úthreinsun fyrir aðgerð ef talin er þörf á því. Áhætta vegna meðhöndlunar skal vegin og metin, miðað við ávinninginn sem af henni hlýst, og er hún háð því hverskonar skurðaðgerðir á að framkvæma. Nýleg skurðaðgerð á meltingarfærum. Aðgát skal höfð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hjartasjúkdóma eða bólgusjúkdóm í þörmum. Aðgát skal höfð við notkun hjá sjúklingum sem nota lyf er geta haft áhrif á vökva- og/eða blóðsaltajafnvægi t.d. þvagræsilyf, barkstera eða litíum. Aðgát skal höfð þar sem Picoprep getur haft áhrif á frásog lyfja sem ávísað er til reglulegrar notkunar, t.d. hefur verið greint frá krömpum hjá sjúklingum á flogaveikilyfjum sem áður höfðu náð stjórn á krömpum. Ónóg inntaka vatns og blóðsalta getur valdið klínískt mikilvægum skorti, einkum hjá sjúklingum sem ekki eru í góðu líkamlegu formi. Hafa skal sérstakt eftirlit hvað þetta varðar hjá öldruðum, veikluðum einstaklingum og sjúklingum sem eru í hættu á blóðkalíumlækkun. Ef sjúklingar eru með einkenni eða vísbendingar um blóðnatríumlækkun þarf strax að framkvæma leiðréttandi aðgerðir til að ná aftur vökva- og blóðsaltajafnvægi hjá þeim. Úthreinsun þarma ætti ekki að vara lengur en í 24 klukkustundir þar sem lengri tæming getur orsakað hættu á vatns-/blóðsaltaójafnvægi. Lyfið inniheldur 5 mmól (eða 195 mg) af kalíumi í hverju bréfi. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem eru á kalíumskertu mataræði. Lyfið inniheldur laktósa sem bragðefni. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið. Picoprep á ekki að nota sem hægðalyf til reglulegrar inntöku. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir** Sem hreinsilyf fyrir meltingarveg, eykur Picoprep flutningshraða um meltingarveg. Því má vera að frásog annarra lyfja til inntöku (t.d. flogaveikilyfja, getnaðarvarnarlyfja, sykursýkislyfja og sýklalyfja) breytist á meðferðartímanum. Sýklalyf af gerðinni tetracyklín og flúórókínólon, járn, digoxín, klórprómazín og penicillamín, á að taka minnst 2 klst. fyrir og ekki minna en 6 klst. eftir töku Picoprep, til að komast hjá klóbindingu (chelation) við magnesíum. Verkun Picoprep minnkar við notkun rúmmálsaukandi hægðalyfja. Aðgát skal höfð hjá sjúklingum sem þegar eru í lyfjameðferð með lyfjum sem geta tengst blóðkalíumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum og barksterum, eða lyfjum sem valda sérstakri hættu á blóðkalíumlækkun t.d. hjartaglýkósíðum). Einnig skal gæta varúðar þegar Picoprep er notað fyrir sjúklinga sem taka bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða lyf sem vitað er að geta valdið truflun á seytingu þvagstemmuvaka (SIADH), t.d. þríhringlaga þunglyndislyf, sérhæfða serótónín endurupptökuhemla, sefandi lyf (antipsychotica) og karbamazepín þar sem þessi lyf geta aukið hættu á vökvasöfnun/blóðsaltaójafnvægi. **Meðganga og brjóstagjöf** ekki til notkunar á meðgöngu. Við brjóstagjöf, aðeins skv. mati læknis. **Aukaverkanir** Algengar (≥1/100 til <1/10): *Taugakerfi:* Höfuðverkur. *Meltingarfæri*: Ógleði, endaþarmsverkur. Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100): *Ónæmiskerfi:* Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi. *Efnaskipti og næring:* Blóðnatríumlækkun og blóðkalíumlækkun. *Taugakerfi:* Flogaveiki, krampaflog (grand mal), krampar, rugl. *Meltingarfæri:* Uppköst, kviðverkir, blöðru og sáramyndun í dausgörn*. *Húð og undirhúð:* Útbrot (þ.á m. roðaþot, dröfnuðuútbrot, ofsakláði, purpuri). Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): *Meltingarfæri:* Niðurgangur, saurlos. * Stök tilfelli vægrar blöðrumyndunar og sáramyndunar í dausgörn (aphthoid ileal ulcers), sem ganga til baka, hafa verið skráð. Tíðni aukaverkana er byggð á reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Niðurgangur og saurlos eru klínísk áhrif Picoprep. Stök tilfelli alvarlegs niðurgangs hafa verið skráð eftir markaðssetningu lyfsins. Greint hefur verið frá blóðnatríumlækkun með eða án tengdum krömpum. Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um flog/krampaflog (grand mal) án tengdrar blóðnatríumlækkunar hjá flogaveikisjúklingum. Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um bráðaofnæmislíkviðbrögð. **Dagsetning endurskoðunar textans** 30. apr. 2010. **Markaðsleyfishafi** Ferring Lægemidler A/S, Kay Fiskers Plads 11, 2300 København S, Danmörk. Umboðsaðili á Íslandi: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ. **Pakkningar** Picoprep mixtúruduft, 2 pokar í pakka. **Greiðsluþátttaka** 0 **Afgreiðslutilhögun** Lyfið er ekki lyfseðilsskylt. Sjá nánari upplýsingar um lyfið á www.serlyfjaskra.is

GILENYA 0,5 mg hörð hylki. Novartis Europharm Limited. L 04 A A 27. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

Innihaldslýsing: Hvert hart hylki inniheldur 0,5 mg af fingolimodi (sem hýdróklóríð). **Ábendingar:** Gilenya er ætlað til nota sem einlyfjameðferð til að breyta sjúkdómsferli hjá eftirfarandi fullorðnum sjúklingum með afar virka gerð af MS-sjúkdómi (multiple sclerosis) með köstum og bata á milli: • Sjúklingum með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir meðferð með beta-interferoni. Skilgreina má þessa sjúklinga sem þá sem ekki hafa svarað heilli og fullnægjandi meðferðarlotu (venjulega að minnsta kosti einu meðferðarári) af beta-interferoni. Sjúklingar ættu að hafa fengið að minnsta kosti 1 kast á undangengnu ári meðan þeir hlutu meðferð, og vera með að minnsta kosti 9 segulskærar meinsemdir á T2 við segulómun (MRI) á höfði eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp gadolinium. „Sjúkling sem svarar ekki meðferð" mætti einnig skilgreina sem sjúkling með óbreytta eða aukna kastatíðni eða áframhaldandi alvarleg köst samanborið við árið á undan, eða • Sjúklingum með alvarlegan MS-sjúkdóm með köstum og bata á milli sem versnar hratt og markast af 2 eða fleiri köstum sem valda fötlun á einu ári, og með 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp gadolinium við segulómun á höfði eða marktæka aukningu á hleðslu meinsemdar á T2 samanborið við segulómun sem gerð er stuttu áður. **Skammtar og lyfjagjöf:** Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni. Skammtar: Ráðlagður skammtur af Gilenya er eitt 0,5 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring. Gilenya má taka með eða án matar. Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Sjúklingar geta skipt beint af beta interferoni eða glatiramer asetati yfir á Gilenya svo framarlega að ekki sé um neinar óeðlilegar niðurstöður mikilvægra rannsókna sem tengjast meðferðinni að ræða, t.d. daufkyrningafæð. Sérstakir sjúklingahópar: *Aldraðir:* Gilenya skal nota með varúð hjá sjúklingum 65 ára og eldri vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun. *Skert nýrnastarfsemi:* Gilenya var ekki rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í lykilrannsóknunum á MS-sjúkdómi. Samkvæmt klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með allt frá vægri til verulegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. *Skert lifrarstarfsemi:* Gilenya má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Þó að ekki sé þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi skal gæta varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum. *Sjúklingar með sykursýki:* Gilenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem einnig eru með sykursýki. Gilenya skal nota með varúð hjá þessum sjúklingum vegna mögulega aukinnar hættu á sjónudepilsbjúgi (macular oedema). Augnskoðun ber að framkvæma reglulega hjá þessum sjúklingum til þess að greina sjónudepilsbjúg. *Börn:* Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Gilenya hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kaflanum „Lyfjahvörf" en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. **Frábendingar:** Þekkt ónæmisbælingarheilkenni. Sjúklingar með aukna hættu á tækifærissýkingum, þ.m.t. ónæmisbældir sjúklingar (þ.á m. þeir sem eru á ónæmisbælandi meðferð og þeir sem eru ónæmisbældir vegna fyrri meðferða). Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar (lifrarbólga, berklar). Þekktir virkir illkynja sjúkdómar, að undanskildu grunnfrumukrabbameini í húð.Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Hægur hjartsláttur: Gilenya hægir tímabundið á hjartslætti við upphaf meðferðar og getur einnig valdið seinkun á leiðni milli gátta og slegla, þar með talið einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér. Eftir fyrsta skammtinn hægir á hjartslætti innan klukkustundar, en mestu áhrifin koma fram innan 6 klst. Áhrifin þ.e. hæging á hjartslætti af völdum Gilenya (negative chronotropic effect) vara lengur en í 6 klst. en það dregur sífellt meira úr þeim á fyrstu dögum meðferðar. Við áframhaldandi notkun lyfsins nær hjartsláttur aftur upphaflegum hraða innan mánaðar. Leiðnitruflanir voru yfirleitt tímabundnar og án einkenna. Venjulega þörfnuðust þær ekki meðferðar og hurfu á fyrstu 24 klukkustundunum eftir að meðferð var hafin. Ef nauðsyn krefur má vinna á móti hægari hjartslætti af völdum fingolimods með því að gefa atrópín eða isoprenalín skammta með inndælingu. Taka skal hjartalínurit og mæla blóðþrýsting hjá öllum sjúklingum áður en fyrsti skammtur af Gilenya er gefinn og 6 klst. eftir að fyrsti skammtur hefur verið gefinn. Hafa skal eftirlit með öllum sjúklingum í 6 klukkustundir með tilliti til vísbendinga og einkenna um hægan hjartslátt með því að mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti. Ráðlagt er að taka samfellt (rauntíma) hjartalínurit meðan á þessu 6 klst. tímabili stendur. Ef einkenni sem tengjast hægum hjartslætti koma fram eftir að skammtur er tekinn inn skal veita viðeigandi meðferð eftir því sem þörf er á og halda áfram að hafa eftirlit með sjúklingnum þar til einkennin hafa horfið. Ef sjúklingur þarf á lyfjagjöf að halda vegna einkenna meðan á eftirliti eftir fyrsta skammt stendur, skal hafa eftirlit með sjúklingnum yfir nótt á sjúkrastofnun. Ef hjartsláttartíðni eftir 6 klst. er sú lægsta síðan fyrsti skammturinn var gefinn (sem bendir til þess að hámarkslyfhrif á hjarta séu ekki enn komin fram), skal framlengja eftirlit um að minnsta kosti 2 klst. og þar til hjartsláttartíðni eykst á ný. Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu, eða hjartalínuritið sýnir nýtilkomið gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥500 millisekúndur, eftir 6 klst., skal framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt) og halda skal eftirliti áfram þar til niðurstöður þessara rannsókna hafa náð upphaflegum gildum. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímapunkti, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt). Vegna hættu á alvarlegum breytingum á hjartsláttartakti á ekki að nota Gilenya hjá sjúklingum með gáttasleglarof af 2. gráðu, Mobitz gerð II, eða gáttasleglarof af hærri gráðu, heilkenni sjúks sínushnúts, leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block), sögu um hægslátt með einkennum eða endurtekin yfirlið, eða hjá sjúklingum með marktæka lengingu QT bils (QTc >470 millisekúndur (konur) eða >450 millisekúndur (karlar)). Vegna þess að verið getur að verulegur hægsláttur þolist illa hjá sjúklingum með þekkta blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta (þar með talið hjartaöng), sjúkdóm í heilaæðum, sögu um hjartadrep, hjartabilun, sögu um hjartastopp, háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða verulegan kæfisvefn, má ekki nota Gilenya hjá þessum sjúklingum. Einungis skal íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta. Ef meðferð er íhuguð skal leita ráða hjá hjartalækni áður en meðferð er hafin til að ákvarða viðeigandi eftirlit, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt, við upphaf meðferðar. Gilenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartsláttaróreglu sem þarfnast meðferðar með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki I a (t.d. kínidíni eða disopyramíði) eða flokki III (t.d. amiodaroni eða sotalóli). Lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og flokki III hafa tengst tilvikum af „torsades de pointes" hjá sjúklingum með hægtakt. Þar sem meðferð með Gilenya hægir á hjartslætti í upphafi meðferðar má ekki gefa Gilenya samhliða þessum lyfjum. Reynsla af Gilenya er takmörkuð hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með betablokkum, kalsíumgangalokum sem hægja á hjartslætti (t.d. verapamili, dilitazemi eða ivabradini) eða öðrum lyfjum sem geta hægt á hjartslætti (t.d. digoxini, andkólínesterasalyfjum eða pilocarpini). Vegna þess að í upphafi meðferðar með Gilenya getur hjartsláttartíðni lækkað, getur samhliða notkun þessara lyfja við upphaf meðferðar með Gilenya valdið verulegum hægslætti og leiðslurofi. Vegna hugsanlegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni á ekki að hefja meðferð með Gilenya hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með þessum lyfjum. Einungis skal íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta. Ef verið er að íhuga meðferð með Gilenya skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti, áður en meðferð hefst. Ef ekki er hægt að stöðva meðferð með lyfjum sem hægja á hjartslætti, skal leita álits hjá hjartalækni til að ákvarða viðeigandi eftirlit í tengslum við fyrsta skammt, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt. Ef meðferð er rofin lengur en í 2 vikur geta áhrifin á hjartsláttartíðni og leiðni milli gátta og slegla komið fram að nýju þegar meðferð með Gilenya er hafin aftur og því eiga sömu varúðarráðstafanir við og þegar um upphaf meðferðar er að ræða. QT bil: Í ítarlegri rannsókn á QT bili þegar komið var jafnvægi við gjöf 1,25 mg eða 2,5 mg af fingolimodi, og meðan neikvæð áhrif fingolimods á hjartsláttartíðni voru enn til staðar, leiddi meðferð með fingolimodi til lengingar á QTc bili, með efri mörk 90% CI ≤13,0 ms. Ekkert samband er milli skammta eða útsetningar – svörunar fyrir fingolimodi og lengingu QTc bils. Engin ákveðin merki eru um aukna tíðni mikilla frávika (outliers) á QTc bili, hvorki í heild né sem breytingu frá upphafsgildum, í tengslum við fingolimod meðferð. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Í rannsóknum á MS hafa ekki sést klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QTc bils en sjúklingar sem voru í hættu á að fá QT lengingu voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir. Forðast skal notkun lyfja sem geta lengt QTc bilið hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti sem eru mikilvægir í þessu sambandi, til dæmis of lágt kalíum eða meðfædda lengingu á QT bili. Sýkingar: Kjarni lyfhrifa Gilenya er skammtaháð fækkun eitilfrumna í blóði niður í 20-30% af upphafsgildum. Þetta er vegna afturkræfrar bindingar eitilfrumna í eitilvef. Áður en meðferð með Gilenya er hafin á nýleg heildartalning blóðkorna (þ.e. gerð innan síðastliðinna 6 mánaða) að liggja fyrir. Einnig er mælt með reglulegu eftirliti með heildarfjölda blóðkorna meðan á meðferð stendur og ef einkenni sýkingar koma fram. Ef staðfestur heildarfjöldi eitilfrumna er $<0,2x10^9/l$, skal gera hlé á meðferð þar til gildin eru aftur orðin eðlileg, vegna þess að í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi rofin hjá sjúklingum sem voru með heildarfjölda eitilfrumna $<0,2x10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa alvarlega virka sýkingu skal fresta byrjun meðferðar með Gilenya þar til sýkingin er horfin. Mæla skal mótefni fyrir varicella zoster veiru hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið hlaupabólu eða bólusetningu fyrir varicella zoster veirunni áður en meðferð með Gilenya er hafin. Íhuga skal bólusetningu gegn varicella zoster veiru, hjá sjúklingum sem ekki hafa mótefni fyrir henni, áður en meðferð með Gilenya er hafin og fresta skal byrjun meðferðar með Gilenya í 1 mánuð til þess að bólusetningin nái fullri verkun. Áhrif Gilenya á ónæmiskerfið geta aukið hættuna á sýkingum. Beita skal öruggum greiningaraðferðum og áhrifaríkri meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að greina lækninum frá einkennum um sýkingu meðan á meðferð stendur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að hætta meðferð með Gilenya og ekki hefja hana að nýju fyrr en að tekið hefur verið tillit til mats á áhættu/ávinningi. Brotthvarf fingolimods eftir að meðferð er hætt getur tekið allt að tvo mánuði og því skal gæta árvekni m.t.t. sýkinga á þessu tímabili. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna öll einkenni um sýkingu í allt að tvo mánuði eftir að meðferð með fingolimodi lýkur. Sjónudepilsbjúgur: Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg með eða án áhrifa á sjón, hjá 0,4% sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, aðallega á fyrstu 3-4 mánuðum meðferðar. Því er mælt með augnskoðun 3-4 mánuðum eftir að meðferð hefst. Ef sjúklingar greina frá sjóntruflunum á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð stendur skal meta ástand augnbotna, þ.m.t. sjónudepils. Sjúklingar sem hafa sögu um æðubólgu og sjúklingar með sykursýki eru í aukinni hættu á að fá sjónudepilsbjúg. Gilenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa MS-sjúkdóm ásamt sykursýki. Mælt er með því að sjúklingar með MS-sjúkdóm ásamt sykursýki eða sögu um æðubólgu gangist undir augnskoðun áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur. Áframhaldandi meðferð með Gilenya hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg hefur ekki verið metin. Mælt er með því að meðferð með Gilenya sé hætt ef sjúklingur fær sjónudepilsbjúg. Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð með Gilenya að nýju eftir að sjónudepilsbjúgur hefur gengið til baka skal taka með tilliti til væntanlegs ávinnings og hugsanlegrar áhættu fyrir hvern og einn sjúkling. Lifrarstarfsemi: Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á lifrartransamínósum, sem námu þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira, hjá 8% sjúklinga á meðferð með fingolimodi 0,5 mg, samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hækkanir sem námu 5 földum eðlilegum efri mörkum komu fram hjá 2% sjúklinga á fingolimodi og 1% sjúklinga á lyfleysu. Í klínískum rannsóknum var meðferð með fingolimodi hætt ef hækkunin fór yfir 5 föld eðlileg efri mörk. Hækkun lifrartransamínsa endurtók sig hjá sumum sjúklingum þegar þeim var gefið lyfið að nýju, sem styður að um orsakasamhengi við fingolimod sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínósum hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Transamínasaþéttni í sermi varð aftur eðlileg innan u.þ.b. 2 mánaða eftir að meðferð með fingolimodi var hætt. Gilenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegar undirliggjandi lifrarskemmdir (Child-Pugh flokkur C) og skal því ekki notað hjá þessum sjúklingum. Vegna ónæmisbælandi eiginleika fingolimods skal fresta byrjun meðferðar hjá sjúklingum með bráða veirulifrarbólgu þar til lifrarbólgan hefur gengið til baka. Nýlegar mælingar (þ.e. gerðar innan síðastliðinna 6 mánaða) á transamínasagildum og bilirúbíni skulu liggja fyrir áður en meðferð með Gilenya hefst. Þegar engin klínísk einkenni eru til staðar skal mæla gildi lifrartransamínasa eftir 1, 3, 6, 9 og 12 mánuði á meðferð og reglulega eftir það. Ef lifrartransamínasar hækka umfram 5 föld eðlileg eftir mörk, skal gera tíðari mælingar, þ.m.t. mælingar á bilirúbíni í sermi og alkalískum fosfatasa (ALP). Ef endurteknar mælingar staðfesta að lifrartransamínasar séu yfir 5 földum eðlilegum efri mörkum skal gera hlé á Gilenya meðferð og hún aðeins hafin að nýju þegar lifrartransamínasagildi eru aftur orðin innan eðlilegra marka. Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi, svo sem óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverki, þreytu, lystarleysi eða gulu og/eða dökkt þvag, skal mæla lifrarensím og hætta meðferð með Gilenya ef verulegar lifrarskemmdir eru staðfestar (til dæmis gildi lifrartransamínasa sem eru hærri en 5 föld eðlileg efri mörk og/eða hækkun bilirúbíns í sermi). Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð að nýju byggist á því hvort önnur ástæða greinist fyrir lifrarskemmdunum og mati á ávinningi þess að hefja meðferð að nýju fyrir sjúklinginn annars vegar og hættu á endurteknum truflunum á lifrarstarfsemi hins vegar. Þó að engar upplýsingar liggi fyrir um að sjúklingar sem hafa fengið lifrarsjúkdóma séu í aukinni hættu á að fá hækkuð gildi á niðurstöðum blóðrannsókna á lifrarstarfsemi þegar þeir eru á meðferð með Gilenya, skal gæta varúðar við notkun Gilenya hjá sjúklingum sem hafa sögu um alvarlegan lifrarsjúkdóm. Áhrif á mótefnamælingar: Þar sem fingolimod veldur fækkun eitilfrumna í blóðrás með endurdreifingu þeirra til eitla og milta (secondary lymphoid organs), er ekki hægt að notast við fjölda eitilfrumna í blóði til þess að meta undirtegundir eitilfrumna sjúklings á meðferð með Gilenya. Til rannsókna sem notast við einkjarna frumur í blóði þarf meira blóðrúmmál vegna fækkunar eitilfrumna í blóðrás. Áhrif á blóðþrýsting: Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði tekist að lækka með lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum fyrir markaðssetningu og sérstakrar varúðar er þörf ef sjúklingar með vanmeðhöndlaða blóðþrýstingshækkun fá meðferð með Gilenya. Í klínískum rannsóknum á MS varð um það bil 3 mmHg hækkun á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem voru á meðferð með 0,5 mg af fingolimodi og um það bil 1 mmHg hækkun á lagbilsþrýstingi, sem kom fyrst fram um það bil 1 mánuði eftir að meðferð hófst og hélst við áframhaldandi meðferð. Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem stóð í 2 ár var greint frá háþrýstingi sem aukaverkun hjá 6,1% sjúklinga sem fengu 0,5 mg af fingolimodi og 3,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Því skal hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Gilenya stendur. Áhrif á öndun: Lítilsháttar skammtaháðar lækkanir á FEV_1 (forced expiratory volume) og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO)) sáust hjá þeim sem voru á meðferð með Gilenya. Þær komu fram á fyrsta mánuði meðferðar og héldust stöðugar eftir það. Gæta skal varúðar við notkun Gilenya hjá sjúklingum með alvarlega öndunarfærasjúkdóma, bandvefsmyndun í lungum og langvinnan teppusjúkdóm í lungum. Fyrri meðferð með ónæmisbælandi lyfjum: Þegar sjúklingar skipta af interferoni eða glatiramer asetati yfir á Gilenya er hlé vegna brotthvarfs ekki nauðsynlegt að því gefnu að áhrif þessara lyfja á ónæmiskerfið (þ.e. blóðfrumnafæð) hafi gengið til baka. Vegna langs helmingunartíma natalizumabs getur samhliða útsetning og þar af leiðandi samhliða áhrif á ónæmiskerfið, komið fram í allt að 2-3 mánuði eftir að meðferð með natalizumabi er hætt ef meðferð með Gilenya er hafin strax. Því skal gæta varúðar þegar sjúklingar skipta af natalizumabi yfir á Gilenya. Þegar skipt er yfir af öðrum ónæmisbælandi lyfjum verður að hafa tímalengd verkunar og verkunarhátt slíkra lyfja í huga þegar Gilenya meðferð er hafin til þess að forðast samanlögð ónæmisbælandi áhrif. Meðferð hætt: Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með Gilenya þurfa að líða 6 vikur án meðferðar, vegna helmingunartímans, til þess að fingolimod hverfi úr blóðinu. Fjöldi eitilfrumna nær stigvaxandi aftur eðlilegum mörkum innan 1-2 mánaða eftir að meðferð er hætt. Ef önnur lyfjameðferð er hafin á þessu tímabili leiðir það til samhliða útsetningar fyrir þeirri meðferð og fingolimodi. Notkun ónæmisbælandi lyfja fljótlega eftir að meðferð með Gilenya er hætt getur leitt til samanlagðra áhrifa á ónæmiskerfið og skal því

gæta varúðar. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Æxlishemjandi, ónæmisbælandi og ónæmistemprandi meðferð: Æxlishemjandi, ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð má ekki gefa samhliða vegna hættunnar á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið. Einnig skal gæta varúðar þegar sjúklingar eru að skipta yfir af langvirkri meðferð með áhrifum á ónæmiskerfið, svo sem natalizumabi eða mitoxantroni. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi jókst ekki tíðni sýkinga þegar samhliða stutt meðferð með barksterum var gefin við köstum. Bólusetningar: Meðan á meðferð með Gilenya stendur og í allt að tvo mánuði eftir að meðferð er hætt, geta bólusetningar haft minni verkun. Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft í för með sér hættu á sýkingum og því skal forðast slíkar bólusetningar. Lyf sem valda hægum hjartslætti: Fingolimod hefur verið rannsakað í samsettri meðferð með atenololi og diltiazemi. Þegar fingolimod var notað ásamt atenololi í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hægði 15% meira á hjartsláttarhraða þegar meðferð með fingolimodi var hafin, en þau áhrif hefur diltiazem ekki. Ekki skal hefja meðferð með Gilenya hjá sjúklingum sem eru á meðferð með betablokkum, eða öðrum lyfjum sem gætu hægt á hjartslætti, svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og III, kalsíumgangalokum (svo sem ivabradini, verapamili eða diltiazemi), digoxini, andkólínesterasalyfjum eða pilocarpini vegna mögulegra samanlagðra áhrifa á hjartsláttartíðni. Ef verið er að íhuga meðferð með Gilenya hjá slíkum sjúklingum skal leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir á lyf sem hægja ekki á hjartslætti og viðeigandi eftirlit við upphaf meðferðar, en mælt er með framlengdu eftirliti, þ.e. að minnsta kosti yfir nótt ef ekki er hægt að stöðva meðferðina með lyfjum sem hægja á hjartslætti. Lyfjahvarfafræðileg áhrif annarra lyfja á fingolimod: Fingolimod umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP4F2. Önnur ensím eins og CYP3A4 geta einnig átt þátt í umbroti þess. Samhliða gjöf fingolimods og ketoconazols leiddi til 1,7-faldrar aukningar á útsetningu (AUC) fyrir fingolimodi og fingolimod fosfati. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem geta hamlað CYP3A4 (próteasahemla, azól sveppalyfja og sumra makrólíða svo sem clarithromycins og telithromycins). Lyfjahvarfafræðileg áhrif fingolimods á önnur lyf: Ólíklegt er að fingolimod hafi áhrif á lyf sem hreinsast aðallega út fyrir tilstilli CYP450 ensíma eða hvarfefna helstu flutningspróteinanna. Samhliða gjöf fingolimods og ciclosporins olli ekki breytingum á útsetningu fyrir ciclosporini eða fingolimodi. Því er ekki gert ráð fyrir að fingolimod breyti lyfjahvörfum lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4. Ekki er búist við að öflugir hemlar á flutningsprótein hafi áhrif á lyfjahvörf fingolimods. Samhliða gjöf fingolimods og getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiols og levonorgestrels) olli ekki breytingum á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjunum til inntöku. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda önnur progestagen, en ekki er búist við að fingolimod hafi áhrif á útsetningu fyrir þeim. Ekki er vitað hvort samhliða gjöf öflugra CYP450 hvata geti dregið úr útsetningu fyrir fingolimodi og fingolimod fosfati. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir kvenna: Áður en meðferð með Gilenya er hafin skal veita konum á barneignaraldri ráðgjöf varðandi hugsanlega alvarlega hættu fyrir fóstrið og nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Gilenya stendur. Vegna þess að brotthvarf fingolimods úr líkamanum tekur um það bil tvo mánuði eftir að meðferð er hætt, getur hugsanleg hætta fyrir fóstrið verið áfram til staðar og því verður að nota örugga getnaðarvörn á þessu tímabili. Meðganga: Áður en meðferð er hafin hjá konum á barneignaraldri þarf neikvætt þungunarpróf að liggja fyrir. Meðan á meðferð stendur mega konur ekki verða þungaðar og mælt er með öruggri getnaðarvörn. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Gilenya stendur, er mælt með því að meðferð sé hætt. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun þar með talið fósturlát og vansköpun líffæra, einkum varanlegan slagæðarstofn (persistent truncus arteriosus) og sleglaskiptargalla (ventricular septal defect). Ennfremur er þekkt að viðtakinn sem fingolimod hefur áhrif á (sphingosin 1-fosfat viðtakinn) tekur þátt í æðamyndun þegar fósturvísirinn er að myndast. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun fingolimods á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fingolimods á fæðingarsótt og fæðingu. Brjóstagjöf: Fingolimod skilst út í brjóstamjólk hjá dýrum sem fá meðferð meðan þau mjólka og er þéttnin 2-3 falt hærri en plasmaþéttnin hjá móður. Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana af völdum fingolimods á börn á brjósti, mega konur sem eru á meðferð með Gilenya ekki hafa barn á brjósti. Frjósemi: Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum benda ekki til þess að fingolimod hafi tengsl við aukna hættu á minnkaðri frjósemi. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Gilenya hefur engin eða óverulег áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl eða syfja geta hins vegar einstöku sinnum komið fyrir við upphaf meðferðar með Gilenya. Mælt er með því að haft sé eftirlit með sjúklingum í 6 klukkustundir þegar meðferð með Gilenya er hafin. **Aukaverkanir:** Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: *Mjög algengar:* Inflúensuveirusýkingar. *Algengar:* Herpesveirusýkingar, berkjubólga, skútabólga, maga- og þarmabólga, sveppasýkingar í húð. *Sjaldgæfar:* Lungnabólga. Blóð og eitlar: *Algengar:* Eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð. Geðræn vandamál: *Algengar:* Þunglyndi. *Sjaldgæfar:* Depurð. Taugakerfi: *Mjög algengar:* Höfuðverkur. *Algengar:* Sundl, náladofi, mígreni. Augu: *Algengar:* Þokusýn, augnverkur. *Sjaldgæfar:* Sjónudepilsbjúgur (Ekki skráð í rannsókn D2301 (FREEDOMS) með Gilenya 0,5 mg. Tíðniflokkun er byggð á tíðni með Gilenya 0,5 mg (0,5% samanborið við 0,2% í interferon beta-1a hópnum) í rannsókn D2302 (TRANSFORMS)). Hjarta: *Algengar:* Hægtaktur, gáttasleglarof. Æðar: *Algengar:* Háþrýstingur. Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: *Mjög algengar:* Hósti. *Algengar:* Mæði. Meltingarfæri: *Mjög algengar:* Niðurgangur. Húð og undirhúð: *Algengar:* Exem, hárlos, kláði. Stoðkerfi og stoðvefur: *Mjög algengar:* Bakverkir. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Algengar:* Þróttleysi. Rannsóknaniðurstöður: *Mjög algengar:* Hækkun alanín transamínasa (ALT). *Algengar:* Hækkun gamma-glútamýl transferasa (GGT), hækkun lifrarensíma, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun þríglýseríða í blóði, þyngdartap. *Sjaldgæfar:* Fækkun daufkyrninga. Lýsing á völdum aukaverkunum: *Sýkingar:* Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var heildartíðni sýkinga (72%) og alvarlegra sýkinga (2%) af 0,5 mg skammtinum svipuð og af lyfleysu. Hins vegar voru sýkingar í neðri öndunarvegum, aðallega berkjubólga og í minna mæli lungnabólga, algengari hjá sjúklingum á meðferð með Gilenya. Tvö dauðsföll af völdum herpessýkingar áttu sér stað við notkun stærri skammtsins, 1,25 mg. Annað var herpes simplex heilabólga hjá sjúklingi sem fékk acyclovir meðferð eftir eina viku og hitt var dreifð frumsýking af völdum varicella zoster veiru hjá sjúklingi sem ekki hafði áður verið útsettur fyrir varicella og sem fékk háskammta sterameðferð samhliða, við MS-sjúkdómskasti. *Sjónudepilsbjúgur:* Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi kom sjónudepilsbjúgur fram hjá 0,4% sjúklinga á meðferð með ráðlögðum 0,5 mg skammti og 1,1% sjúklinga sem fengu meðferð með stærri skammtinum, 1,25 mg. Flest tilvikin áttu sér stað innan 3-4 mánaða eftir að meðferð hófst. Sumir sjúklinganna fundu fyrir þokusjón eða minnkaðri sjónskerpu, en aðrir höfðu engin einkenni og greindust við reglubundna augnskoðun. Sjónudepilsbjúgurinn lagaðist yfirleitt af sjálfu sér eða hvarf alveg eftir að meðferð með Gilenya var hætt. Hættan á þetta komi fram aftur ef meðferð með lyfinu er hafin að nýju hefur ekki verið metin. Tíðni sjónudepilsbjúgs er aukin hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem hafa sögu um æðubólgu (17% hjá þeim sem eru með sögu um æðubólgu samanborið við 0,6% án sögu um æðubólgu). Gilenya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem einnig hafa sykursýki, sjúkdóm sem tengist aukinni hættu á sjónudepilsbjúg. Í klínískum rannsóknum á nýrnaígræðslum sem einnig tóku til sjúklinga með sykursýki, leiddi meðferð með 2,5 mg og 5 mg af fingolimodi til tvöfaldrar aukningar á tíðni sjónudepilsbjúgs. *Hægur hjartsláttur:* Gilenya hægir tímabundið á hjartslætti við upphaf meðferðar og getur einnig valdið seinkun á leiðni milli gátta og slegla. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi komu hámarksáhrifin fram innan 6 klst. eftir að meðferð var hafin, þar sem lækkun á meðalhjartsláttartíðni var 12-13 slög á mínútu af Gilenya 0,5 mg. Hjartsláttartíðni undir 40 slögum á mínútu sást mjög sjaldan hjá sjúklingum á meðferð með 0,5 mg af Gilenya. Hjartsláttartíðni náði aftur upphaflegum gildum innan 1 mánaðar við langvarandi meðferð. Hægtaktur var yfirleitt án einkenna en sumir sjúklingar fundu fyrir vægum eða miðlungsmiklum einkennum, þ.m.t. sundli, þreytu og/eða hjartsláttarónotum, sem hurfu innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin. Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi greindist fyrstu gráðu gáttasleglarof (lengt PR bil á hjartalínuriti) eftir að meðferð var hafin hjá 4,7% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi, hjá 2,8% sjúklinga á interferoni beta-1a til notkunar í vöðva og hjá 1,5% sjúklinga á lyfleysu. Annarrar gráðu gáttasleglarof greindist hjá færri en 0,5% sjúklinga á 0,5 mg af Gilenya. Eftir markaðssetningu Gilenya hefur verið greint frá einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gekk til baka af sjálfu sér, meðan á sex klukkustunda eftirlitstímabilinu stóð. Sjúklingarnir náðu sér sjálfkrafa. Leiðslutruflanirnar, sem komu fram bæði í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, voru yfirleitt tímabundnar, án einkenna og gengu til baka innan 24 klukkustunda eftir að meðferð var hafin. Flestir sjúklinganna þurftu ekki á læknisfræðilegu inngripi að halda, en einn sjúklingur sem var á 0,5 mg af Gilenya fékk isoprenalin við einkennalausu annarrar gráðu gáttasleglarofi af Mobitz I gerð. Eftir markaðssetningu hafa komið fram einstök siðkomin tilvik, þar með talið tímabundin rafleysa (asystole) og óútskýrt dauðsfall, innan 24 klst. frá því fyrsti skammtur var tekinn inn. Þess tilvik hafa verið í tengslum við samhliða lyfjagjöf og/eða undirliggjandi sjúkdóm. Sambandið milli slíkra tilvika og Gilenya er óþekkt. *Blóðþrýstingur:* Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi voru tengsl milli Gilenya 0,5 mg og hækkunar á slagbilsþrýstingi um að meðaltali u.þ.b. 3 mmHg og u.þ.b. 1 mmHg á lagbilsþrýstingi, sem gerði vart við sig um það bil 1 mánuði eftir upphaf meðferðar. Þessi aukning var viðvarandi við áframhaldandi meðferð. Greint var frá háþrýstingi hjá 6,1% sjúklinga á 0,5 mg af fingolimodi og hjá 3,8% sjúklinga á lyfleysu. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá háum blóðþrýstingi innan mánaðar frá því að meðferð var hafin og á fyrsta degi meðferðar sem gæti þurft að meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með Gilenya. *Lifrartransamínasar:* Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi varð einkennalaus hækkun á gildum lifrartransamínasa í sermi umfram þreföld eðlileg efri mörk hjá 8% sjúklinga og umfram fimmföld eðlileg efri mörk hjá 2% sjúklinga á meðferð með 0,5 mg af Gilenya. Hjá sumum sjúklingum hefur hækkun lifrartransamínasa endurtekið sig við endurtekna meðferð, en það styður það að um tengsl við lyfið sé að ræða. Í klínískum rannsóknum urðu hækkanir á transamínósum hvenær sem var meðan á meðferðinni stóð þótt meirihlutinn kæmi fram á fyrstu 12 mánuðunum. Gildi transamínasa í sermi urðu aftur eðlileg á um það bil 2 mánuðum eftir að meðferð með Gilenya var hætt. Hjá fámennum hópi sjúklinga (N=10 á 1,25 mg, N=2 á 0,5 mg) sem höfðu hækkuð gildi transamínasa umfram fimmföld eðlileg efri mörk, en héldu áfram á meðferð með Gilenya, náðu gildin aftur eðlilegum mörkum á um það bil 5 mánuðum. *Taugakerfi:* Mjög sjaldgæf tilvik sem áttu sér stað í taugakerfinu, hjá sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum af fingolimodi (1,25 mg eða 5,0 mg), voru m.a. heilaslag vegna blóðþurrðar, eða blæðingar og aftanvert afturkræft heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome). Einnig hefur verið greint frá ódæmigerðum taugasjúkdómum, svo sem tilvikum sem líkjast bráðri, dreifðri heila- og mænubólgu (acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)). *Æðar:* Mjög sjaldgæf tilvik lokana á útæðum í slagæðakerfinu áttu sér stað hjá sjúklingum á meðferð með fingolimodi í stórum skömmtum (1,25 mg). *Öndunarfæri:* Minniháttar skammtaháðar lækkanir á FEV_1 (forced expiratory volume) gildum og kolmónoxíðflutningsgetu lungna (DLCO) komu fram við meðferð með Gilenya og hófust á fyrsta mánuði og héldust stöðugar eftir það. Eftir 24 mánuði var lækkunin frá upphafsgildum í hundraðshlutum af áætluðu FEV_1 3,1% fyrir fingolimod 0,5 mg og 2,0% fyrir lyfleysu, en sá munur hvarf eftir að meðferð var hætt. Minnkun DLCO eftir 24 mánuði var 3,8% fyrir fingolimod 0,5 mg og 2,7% fyrir lyfleysu. *Eitilfrumukrabbamein:* Greint hefur verið frá þremur tilvikum af eitilfrumukrabbameini, þ.m.t. einu banvænu tilviki af eitilfrumukrabbameini af B-frumugerð sem var jákvætt fyrir Epstein-Barr veiru hjá fleiri en 4.000 sjúklingum (um það bil 10.000 sjúklingaár) sem fengu fingolimod, ráðlagðan 0,5 mg skammt eða meira, í klínísku rannsóknunum á MS-sjúkdómi. Þessi tíðni, 3 af hverjum 10.000 sjúklingaárum (95% CI: 0,6-8,8 á hver 10.000 sjúklingaár) er sambærileg við almenna tíðni sem er 1,9 af hverjum 10.000 sjúklingaárum. **Ofskömmtun:** Engin tilvik ofskömmtunar hafa verið tilkynnt. Hins vegar þoldu heilbrigðir sjálfboðaliðar vel staka skammta sem voru allt að 80 faldar ráðlagður skammtur (0,5 mg) vel. Við 40 mg skammt, greindu 5 af 6 einstaklingum frá vægum brjóstþyngslum eða óþægindum sem voru í klínísku samræmi við viðbrögð í smáum öndunarvegum. Fingolimod getur valdið hægum hjartslætti við upphaf meðferðar. Lækkun hjartsláttartíðni hefst yfirleitt innan klukkustundar eftir að fyrsti skammtur hefur verið tekinn inn, en mestu áhrifin koma fram innan 6 klst. Áhrifin þ.e. hæging á hjartslætti af völdum Gilenya (negative chronotropic effect) vara lengur en í 6 klst. en það dregur sífellt meira úr þeim á fyrstu dögum meðferðar. Greint hefur verið frá hægri leiðni milli gátta og slegla, ásamt einstökum tilvikum tímabundins, algjörs gáttasleglarofs sem gengur til baka af sjálfu sér. Ef ofskömmtunin á sér stað við fyrstu útsetningu sjúklingsins fyrir Gilenya, er mikilvægt að hafa eftirlit með sjúklingunum með því að taka samfellt (rauntíma) hjartalínurit og mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting á klukkustundar fresti, að minnsta kosti fyrstu 6 klst. Að auki, ef hjartsláttartíðni er <45 slög á mínútu eftir 6 klst., eða hjartalínuritið sem tekið er 6 klst. eftir fyrsta skammt, sýnir gáttasleglarof af 2. gráðu eða hærra eða QTc bil ≥500 millisekúndur, skal framlengja eftirlitið þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt og þar til breytingarnar hafa gengið til baka. Ef fram kemur gáttasleglarof af 3. gráðu, á einhverjum tímapunkti, skal einnig framlengja eftirlitið (í að minnsta kosti eftirlit yfir nótt). Fingolimod er hvorki hægt að fjarlægja úr líkamanum með skilun né plasmaskiptum.

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 18. júní 2012. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is

Pakkningastærð(ir): 7 stk og 28 stk
Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun): Lyfið er lyfseðilsskylt, sérfræðingsmerkt (Z) sjúkrahúslyf (S)
Verð (samþykkt hámarksverð í september 2012): 0,5 mg 7stk;: 87.077 kr. 0,5 mg 28 stk: 333.395 kr.
Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: Sí tekur ekki þátt í lyfjakostnaði.

Heimildir: 1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:402-414, (TRANSFORMS). **2.** Kappos L, Radue E-W, O´Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:387-401 (FREEDOMS). **3.** Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. Pharmacol Ther. 2001;115:84-105. **4.** Sérlyfjatexti Gilenya. Sjá textann á vef Lyfjastofnunar á www.serlyfjaskra.is undir Gilenya.

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

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

Pakkningar og verð 01.04.11; Avamys 27,5 µg, 120 úðaskammatar verð kr. 2.764.

Fulltrúi markaðsleyfishafa: GlaxoSmithKline ehf. Þverholti 14, 105 Reykjavík.

* Í samanburði við lyfleysu. Þrjár rannsóknir hafa verið framkvæmdar þar sem skoðuð eru áhrif á einkenni frá augum (rTOSS) þeirra sem eru með langvinnar ofnæmisbólgur í nefi. Allar rannsóknirnar sýna jákvæð áhrif (rTOSS) miðað við grunnlínu, en munurinn í samanburði við lyfleysu var einungis tölfræðilega marktækur í einni rannsókn.

Heimildir:

1. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. Allergy 2007; 62(85): 17-25.

2. Vasar M, Houle P, Douglass J et al. Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents. Allergy Asthma Proc 2008; 29: 313-321.

3. Nathan R, Berger W, Yang W et al. Once-daily fluticasone furoate nasal spray relieves nasal symptoms in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: 497–505.

4. Data on file GSK AVS 001.

Seretide Diskus

(Flútíkasón og salmeteról) ATC flokkur: R03AK06.

Hver skammtur af Seretide Diskus gefur: 50 míkróg af salmeteróli (sem salmeterólxínafóat) og 100, 250 eða 500 míkróg af flútíkasónprópíónati. **Ábendingar:** ***Astmi:*** Seretide Diskus er ætlað til samfelldrar meðferðar gegn astma, þar sem samsett meðferð (langverkandi berkjuvíkkandi lyfs og barkstera til innöndunar) á við: þegar ekki næst nægileg stjórn á sjúkdómnum með notkun barkstera til innöndunar og stuttverkandi berkjuvíkkandi (beta-2-örvandi) lyfja eða þegar viðunandi stjórn á sjúkdómnum næst með notkun barkstera til innöndunar og langverkandi berkjuvíkkandi (beta-2-örvandi) lyfja. Athugið: Seretide Diskus 50/100 míkróg styrkleikinn hæfir hvorki fullorðnum sjúklingum né börnum með slæman astma. ***Langvinn lungnateppa:*** Seretide Diskus er ætlað til meðferðar á einkennum hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með FEV_1 < 60% af áætluðu eðlilegu gildi (fyrir gjöf berkjuvíkkandi lyfs) sem hafa umtalsverð einkenni þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum og sögu um endurtekna versnun.

Skammtar og lyfjagjöf Seretide Diskus er eingöngu ætlað til innöndunar. Gera þarf sjúklingum ljóst að Seretide Diskus verður að nota daglega til að ná hámarksárangri, jafnvel þótt einkenni séu ekki til staðar. Finna þarf lægsta skammt sem nær að halda einkennum niðri. Þegar hægt er að halda einkennum niðri með lægsta styrkleika samsettu meðferðarinnar, tvisvar á dag, gæti næsta skref falist í að prófa eingöngu barkstera til innöndunar. Einnig væri hægt að finna hæfilegan skammt af Seretide Diskus, til notkunar einu sinni á dag, fyrir sjúklinga sem þarfnast langvirks berkjuvíkkandi lyfs ef læknirinn telur það nægja til þess að halda sjúkdómnum í skefjum. Ef lyfið er notað einu sinni á dag og sjúklingurinn hefur haft nætureinkenni gæti hann notað lyfið á kvöldin en ef sjúklingurinn hefur aðallega haft einkenni á daginn gæti hann notað lyfið á morgnana. Ef sjúklingur þarf á skömmtum að halda sem liggja utan ráðlagðra skammtastærða, ætti að ávísa viðeigandi skömmtum af berkjuvíkkandi lyfi og/eða barkstera. **Ráðlagðir skammtar:** ***Astmi:*** Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag eða einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 250 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag eða einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Börn 4 ára og eldri: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Hámarksskammtur af flútíkasónprópíónati í Seretide Diskus, sem skráður er fyrir börn, er 100 míkróg tvisvar á dag. Upplýsingar varðandi notkun Seretide Diskus hjá börnum yngri en 4 ára, liggja ekki fyrir. ***Langvinn lungnateppa:*** Fullorðnir: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. ***Sérstakir sjúklingahópar:*** Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Það liggja ekki fyrir upplýsingar um notkun Seretide Diskus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Notkun Diskus-tækisins: Tækið er opnað og hlaðið með þar til gerðri sveif. Munnstykkið er síðan sett í munninn og það umlukið með vörunum. Þá er hægt að anda skammtinum að sér og síðan er tækinu lokað. **Frábendingar** Seretide Diskus er ekki ætlað sjúklingum með ofnæmi fyrir virku efnunum eða hjálparefninu. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun** Meðferð á astma ætti venjulega að fylgja áfangaáætlun og svörun sjúklings ætti að meta út frá klínískum einkennum og lungnaprófum. Seretide Diskus er ekki ætlað til meðhöndlunar á bráðum astmaeinkennum sem þarfnast skjót- og stuttverkandi berkjuvíkkandi lyfja. Ráðleggja ætti sjúklingum að hafa lyf við bráðum astmaköstum ávallt við höndina. Önnur sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun (sjá nánar sérlyfjaskrártexta). **Milliverkanir** Forðast ber notkun bæði sérhæfðra og ósérhæfðra beta-blokka nema þörfin fyrir þá sé mjög brýn. Samtímis notkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur hugsanlega valdið aukinni verkun. Undir eðlilegum kringumstæðum fæst mjög lág þéttni flútíkasónprópíónats í plasma eftir innöndun lyfsins, vegna verulegra umbrota við fyrstu umferð um lifur og mikillar úthreinsunar fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 í meltingarvegi og lifur. Því er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir við flútíkasónprópíónat komi fram. **Meðganga og brjóstagjöf** Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar varðandi notkun á salmeteróli og flútíkasónprópíónati á meðgöngu og við brjóstagjöf hjá konum, til þess að meta hugsanleg skaðleg áhrif. Notkun Seretide Diskus á meðgöngu ætti einungis að íhuga þegar væntanlegur ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur. Við meðferð hjá þunguðum konum ætti að nota lægsta skammt af flútíkasónprópíónati sem nægir til að halda astmaeinkennum í skefjum. **Aukaverkanir** Þar sem Seretide Diskus inniheldur salmeteról og flútíkasónprópíónat má búast við aukaverkunum af sömu gerð og vægi og af hvoru lyfinu fyrir sig. Ekki eru nein tilfelli frekari aukaverkana þegar lyfin eru gefin samtímis. Mjög algengar (≥1/10), höfuðverkur, skjálfti. Algengar (≥1/100 og <1/10) hjartsláttarónot, erting í hálsi, hæsi/raddtruflanir, vöðvakrampar. Sjaldgæfar (≥1/1000 og <1/100) Ofnæmisviðbrögð í húð, hraður hjartsláttur.Lyfjafræðilegar aukaverkanir beta-2-örvandi efna, svo sem skjálfti, hjartsláttarónot og höfuðverkur hafa komið fram, en hafa yfirleitt verið tímabundnar og minnkað við reglubundna meðferð. Vegna flútíkasónprópíónatþáttarins geta hæsi og sveppasýking í munni og hálsi komið fram hjá sumum sjúklingum. Hægt er að draga úr bæði hæsi og tíðni sveppasýkinga með því að skola munninn með vatni, eftir notkun lyfsins. Hugsanlegar almennar aukaverkanir eru m.a. Cushingssjúkdómur, einkenni sem líkjast Cushingssjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, seinkun á vexti hjá börnum og unglingum, beinþynning, drer í auga og gláka. Örsjaldan hefur verið greint frá hækkun blóðsykurs. Eins og á við um önnur innöndunarlyf getur óvæntur berkjusamdráttur komið fyrir. **HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS GlaxoSmithKline ehf. Þverholti 14,105 Reykjavík**

PAKKNINGAR OG VERÐ (mars 2012)

Seretide Diskus 50/100 míkróg/skammt innöndunarduft, 60 afmældir skammtar. Kr. 6.640 - Greiðsluþáttaka B merkt

Seretide Diskus 50/250 míkróg/skammt innöndunarduft, 60 afmældir skammtar. Kr. 10.376 - Greiðsluþáttaka 0 merkt

Seretide Diskus 50/500 míkróg/skammt innöndunarduft, 60 afmældir skammtar. Kr. 13.978 - Greiðsluþáttaka 0 merkt

Seretide innúðalyf 25/50 míkróg/skammt 120 skammtar. Kr. 6.640 - Greiðsluþáttaka B merkt

Seretide innúðalyf 25/125 míkróg/skammt 120 skammtar. Kr. 11.498 - Greiðsluþáttaka 0 merkt

Seretide innúðalyf 25/250 míkróg/skammt 120 skammtar. Kr. 15.784 - Greiðsluþáttaka 0 merkt

Heimildir:

1. Anthonisen NR et al. JAMA 1994; 272: 1497-1505.
2. IRF. Reanalyse af TORCH. November 2009. www.irf.dk
3. Calverley P et al. New Engl J Med. 2007; 356: 775-789.
4. Celli BR et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 332-338.

SERETIDE®
salmeterol/flútíkasón

Alendronat Actavis – 70 mg

Alendronat Actavis 70 mg, töflur. **Virk innihaldsefni og styrkleikar:** Hver tafla inniheldur jafngildi 70 mg af alendrónsýru. **Ábendingar:** Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf. Alendrónsýra dregur úr hættu á hryggliða- og mjaðmarbrotum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Ráðlagður skammtur er ein 70 mg tafla einu sinni í viku. *Til að tryggja fullnægjandi frásog alendrónats þarf að:* Taka Alendronat Actavis 70 mg að morgni, a.m.k. 30 mínútum áður en fæðu eða drykkjar er neytt og önnur lyf eru tekin, og eingöngu með venjulegu drykkjarvatni. Aðrir drykkir (þ.á m. sódavatn), fæða og sum lyf geta dregið úr frásogi alendrónats. *Til að flýta fyrir að lyfið berist niður í maga og draga úr líkum á staðbundinni ertingu og ertingu í vélinda eða aukaverkunum:* Ætti aðeins að taka Alendronat Actavis 70 mg að morgni dags, eftir að farið er á fætur, og þá með fullu glasi af vatni (a.m.k. 200 ml). Sjúklingar eiga að gleypa Alendronat Actavis 70 mg töfluna í heilu lagi. Sjúklingar eiga ekki að mylja eða tyggja töflurnar og ekki skal láta þær leysast upp í munni vegna hættu á sáramyndunum í munnkoki. Ættu sjúklingar ekki að leggjast niður fyrr en eftir að þeir hafa neytt fyrstu fæðu dagsins, en það ætti að vera a.m.k. 30 mínútum eftir að taflan er tekin. Ættu sjúklingar ekki að leggjast niður fyrr en a.m.k. 30 mínútum eftir að Alendronat Actavis 70 mg er tekið. Ætti hvorki að taka Alendronat Actavis 70 mg fyrir svefn né áður en farið er á fætur að morgni. Sjúklingar ættu að fá kalk og D-vítamín ef ekki er nægjanlegt magn af því í fæðunni. *Notkun hjá öldruðum:* Aldur hafði hvorki áhrif á virkni né öryggi alendrónats í klínískum rannsóknum. Það er því ekki þörf á að breyta skömmtum fyrir aldraða. *Skert nýrnastarfsemi:* Það er ekki þörf á að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með gauklasíunarhraða yfir 35 ml/mín. Ekki er ráðlagt að nota alendrónat handa sjúklingum með gauklasíunarhraða undir 35 ml/mín., þar sem nægileg reynsla er ekki fyrir hendi. *Notkun handa börnum og unglingum:* Ekki er mælt með notkun alendrónats natríums fyrir börn yngri en 18 ára vegna ófullnægjandi gagna um öryggi og virkni lyfsins vegna sjúkdóma sem tengdir eru beinþynningu hjá börnum. Notkun Alendronat Actavis 70 mg til meðferðar við beinþynningu af völdum sykurstera hefur ekki verið rannsökuð. *Ákjósanleg meðferðarlengd bisfosfónata gegn beinþynningu hefur ekki verið ákveðin. Þörf fyrir áframhaldandi meðferð ætti að vera endurmetin reglulega með tilliti til ávinnings og hugsanlegar áhættu af notkun alendronats fyrir hvern sjúkling fyrir sig, sérstaklega eftir notkun í 5 ár eða lengur.* **Frábendingar:** Afbrigðilegt vélinda og annað sem seinkar tæmingu þess, s.s. þrenging eða vélindakrampi. Sjúklingur getur ekki setið eða staðið uppréttur í a.m.k. 30 mínútur. Ofnæmi fyrir alendrónati eða einhverju hjálparefnanna. Blóðkalsíumlækkun. **Varúð:** Alendrónat getur valdið staðbundinni ertingu í slímhúð efri hluta meltingarvegarins. Þar sem sá möguleiki er fyrir hendi að undirliggjandi sjúkdómur versni, skal gæta varúðar þegar alendrónat er gefið sjúklingum með virka sjúkdóma í efri hluta meltingarvegar, s.s. kyngingartregðu, sjúkdóma í vélinda, bólgur í maga eða skeifugörn eða sáramyndun. Ennfremur þeim sem hafa nýlega (á síðastliðnu ári) haft alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi svo sem ætisár eða blæðingu og þeim sem gengist hafa undir skurðaðgerð á efri hluta meltingarvegar, að undanskilinni magaportslögun. Hjá sjúklingum með greindan Barrett´s sjúkdóm í vélinda skal við ávísun lyfsins meta ávinning og hugsanlega áhættu alendrónats í hverju tilfelli fyrir sig. Aukaverkanir í vélinda (sem geta verið svo alvarlegar að sjúkrahúsinnlögn er nauðsynleg), s.s. vélindabólga, -sár og -fleiður sem í sjaldgæfum tilvikum leiða til þrengingar í vélinda, hafa verið skráðar hjá sjúklingum í alendrónatmeðferð. Læknar ættu því að vera á verði gagnvart einkennum sem benda til áhrifa í vélinda og benda skal sjúklingunum á að hætta að taka inn alendrónat og leita til læknis ef þeir verða varir við ertingu í vélinda, svo sem kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk undir bringubeini eða brjóstsviða sem fer versnandi eða hefur ekki verið til staðar áður. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem ekki taka alendrónat inn á réttan hátt og/eða halda áfram að taka alendrónat inn eftir að einkenni koma fram sem benda til ertingar í vélinda. Það er mjög mikilvægt að sjúklingar fái fullnægjandi leiðbeiningar um það hvernig beri að taka lyfið inn og að þeir skilji þær. Upplýsa skal sjúklinga um að sé leiðbeiningunum ekki fylgt geti það aukið hættu á aukaverkunum í vélinda. Þrátt fyrir að aukin áhætta hafi ekki komið fram í víðtækum klínískum rannsóknum hafa sjaldgæf tilfelli um sáramyndun í maga og skeifugörn verið skráð (eftir markaðssetningu), sum alvarleg og með fylgikvillum. Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka sem yfirleitt tengist tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu (m.a. bein- og mergbólgu) hjá krabbameinssjúklingum sem fengu m.a. bisfosfónöt, aðallega í bláæð. Margir þessara sjúklinga fengu einnig krabbameinslyfjameðferð og barkstera. Einnig hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með beinþynningu sem fengu bisfosfónöt til inntöku. Eftirfarandi áhættuþætti skal hafa í huga fyrir einstaklingsbundið mat á áhættu á myndun beindreps í kjálka: styrk bisfosfónats, íkomuleið og uppsafnaðan skammt, krabbamein, krabbameinsmeðferð, geislameðferð, barksterameðferð, reykingar, sögu um tannsjúkdóma, slæma munnhirðu, tannsliðursjúkdóm, inngripsmiklar tannmeðferðir og gervigóma sem passa illa. Íhuga á tannskoðun með fyrirbyggjandi tannmeðferð fyrir bisfosfónatmeðferð hjá sjúklingum með lélegt ástand tanna. Meðan á meðferð stendur á að forðast tannaðgerðir hjá þessum sjúklingum ef hægt er. Tannaðgerð getur gert illt verra hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka meðan á bisfosfónatmeðferð stendur. Ekki liggja fyrir upplýsingar varðandi sjúklinga sem þarfnast tannaðgerða sem segja til um hvort það dregur úr hættu á beindrepi í kjálka að stöðva meðferð með bisfosfónötum. Taka á mið af klínísku mati meðferðarlæknis við ákvörðun um hvað gera skuli í hverju tilviki á grundvelli mats á ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi. Á meðan meðferð með bisfosfónötum stendur skal hvetja alla sjúklinga til að viðhalda góðri munnhirðu, fara reglulega í skoðun hjá tannlækni og tilkynna öll einkenni í munni eins og lausar tennur, verki eða bólgur. Bein-, lið-, og/eða vöðvaverkir hafa verið skráðir hjá sjúklingum sem taka bisfosfónöt. Samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu lyfsins hafa þessi einkenni mjög sjaldan reynst alvarleg og/eða gert sjúkling ófæran. Tíminn sem leið fram að upphafi einkenna var frá einum degi til nokkurra mánaða frá upphafi meðferðar. Einkennin hurfu hjá flestum þegar meðferð var hætt. Einkennin tóku sig upp aftur hjá hluta sjúklinga við endurtekningu meðferðar með sama lyfi eða öðru bisfosfónati. Ráðleggja skal sjúklingum að gleymi þeir að taka skammt af Alendronat Actavis 70 mg, skulu þeir taka eina töflu strax morguninn eftir að þeir muna eftir því. Þeir mega ekki taka tvær töflur sama daginn en skulu halda skal áfram að taka eina töflu einu sinni í viku, á þeim degi sem upphaflega var valinn. Ekki er mælt með alendrónati handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þegar gauklasíunarhraði er minni en 35 ml/mín. Athuga skal hvort aðrar orsakir geti verið fyrir beinþynningu en estrógenskortur og öldrun. Leiðrétta þarf blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með alendrónati er hafin. Einnig þarf að ná stjórn á öðrum röskunum sem hafa áhrif á efnaskipti steinefna (svo sem D-vítamínskorti og kalkvakaskorti. Hjá sjúklingum með þessar raskanir skal hafa eftirlit með kalki í sermi og einkennum blóðkalsíumlækkunar meðan á meðferð með Alendronat Actavis 70 mg stendur. Þar sem alendrónat tekur þátt í að auka steinefni í beinum, getur komið fram lækkun í styrk kalks og fosfats í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem taka sykurstera þar sem frásog kalsíums getur hafa minnkað. Venjulega er lækkunin minniháttar og einkennalaus. Í sjaldgæfum tilfellum hefur þó verið tilkynnt um blóðkalsíumlækkun með einkennum, sem hefur í stöku tilfellum reynst alvarleg, og kemur oftast fram hjá sjúklingum sem eru sérlega móttækilegir (hafa t.d. kalkvakaskort, D-vítamínskort og minnkað kalkfrásog). Það er sérstaklega mikilvægt að tryggja að sjúklingar sem taka sykurstera fái nægilegt kalk og D-vítamín. *Hjálparefni:* Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið. Afbrigðileg brot á lærlegg: Greint hefur verið frá afbrigðilegum brotum rétt neðan við lærhnútu (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan hnjákolla (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn eða engan áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi. Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota. **Milliverkanir:** Mjög líklegt er að matur og drykkur (þ.á m. sódavatn), kalk, sýrubindandi lyf og önnur lyf til inntöku trufli frásog alendrónats, sé það tekið inn samtímis. Því eiga sjúklingar að láta líða a.m.k. 30 mínútur frá því að þeir taka alendrónat, þar til þeir taka önnur lyf. Ekki er búist við neinum öðrum milliverkunum sem hafa klínískan þýðingu. Sumir sjúklinganna í klínískum rannsóknum fengu estrógen (í leggöng, um húð eða til inntöku) á meðan þeir tóku alendrónat. Engar aukaverkanir komu fram í tengslum við þessa samhliða meðferð. Þó að ekki hafi verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum var alendrónat notað samhliða fjölda annarra algengra lyfja í klínískum rannsóknum, án nokkurra klínískra einkenna um aukaverkanir. Þar sem tengsl eru á milli ertingar í meltingarvegi og bólgueyðandi gigtarlyfja sem ekki eru sterar (NSAID), skal fara varlega í að nota þess konar lyf samhliða alendrónati. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Alendrónat er eingöngu ætlað konum eftir tíðahvörf og ætti því ekki að nota á meðgöngu eða við brjóstagjöf. *Meðganga:* Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun alendrónats á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska eða þroska eftir fæðingu. Þegar alendrónat var gefið rottum á meðgöngu olli það erfiðleikum við got í tengslum við lágt kalkgildi í blóði. Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort alendrónat skilst út í brjóstamjólk kvenna. *Frjósemi:* Bisfosfónöt eru innlimuð í beinvef og losna þaðan smám saman á mörgum árum. Magn bisfosfónata sem er innlimað í beinvef hjá fullorðnum og þar af leiðandi einnig magn sem tiltækt er til losunar út í blóðrásina, er í beinu hlutfalli við skammtastærð og lengd meðferðar með bisfosfónötum. Engar upplýsingar liggja fyrir um hættu fyrir mannafóstur. Fræðilega er hins vegar hætta á fósturskaða, einkum á bein, ef kona verður þunguð eftir að hafa lokið bisfosfónatmeðferð. Áhrif af breytum, svo sem tíma milli loka bisfosfónatmeðferðar og þungunar, tegundar bisfosfónats sem var gefið og íkomuleiðar (inntöku eða í bláæð) á áhættuna hafa ekki verið rannsökuð. **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. Samt sem áður geta ákveðnar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun alendrónsýru haft áhrif á hæfni sjúklinga til aksturs eða stjórnunar véla. Viðbrögð einstaklinga við alendrónsýru geta verið mismunandi. **Aukaverkanir:** Í rannsókn sem stóð yfir í eitt ár hjá konum sem höfðu beinþynningu eftir tíðahvörf, var öryggi svipað þegar notuð voru 70 mg af alendrónsýru (n=519) og 10 mg af alendrónati einu sinni á dag (n=370). Í tveimur nánast eins uppbyggðum rannsóknum til þriggja ára hjá konum eftir tíðahvörf, var öryggi notkunar 10 mg af alendrónati einu sinni á dag svipað og lyfleysu (alendrónat 10 mg: n=196, lyfleysa: n=397). Eftirtaldar aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir voru skráðar af rannsóknaraðilum sem hugsanlega, líklega eða örugglega tengdar lyfinu ef þær áttu sér stað hjá ≥1% sjúklinga í öðrum hvorum meðferðarhópnum í rannsóknunum sem stóð í eitt ár og einnig ef þær áttu sér stað hjá ≥1% sjúklinga í hópnum sem fékk 10 mg á dag af alendrónati í rannsóknunum sem stóðu í þrjú ár, og voru þar jafnframt tíðari en hjá þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu: *Meltingarfæri:* kviðverkir, meltingartruflanir, súrt bakflæði, ógleði, þaninn kviður, hægðatregða, niðurgangur, kyngingartregða, vindgangur, magabólga, magasár, vélindasár. *Stoðkerfi:* verkir í stoðkerfi (beinum, vöðvum eða liðum), vöðvakrampar. *Taugakerfi:* höfuðverkur. Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig verið skráðar í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu: *Mjög algengar (≥1/10):* Verkur í stoðkerfi (beinum, vöðvum eða liðum) sem stundum er verulegur. *Algengar: (≥1/100, <1/10):* Höfuðverkur, sundl, svimi, kviðverkur, meltingartruflun, hægðatregða, niðurgangur, vindgangur, vélindasár, kyngingartregða, þaninn kviður, súrt bakflæði, hárlos, kláði, liðbólga, þróttleysi, útlimabjúgur. *Sjaldgæfar: (≥1/1.000, <1/100):* bragðskynstruflun, augnbólga, ógleði, uppköst, magabólga, vélindabólga, fleiður í vélinda, sortusaur, útbrot, roðaþot, tímabundin einkenni sem bráðasvörun (vöðvaþrautir, vanlíðan og mjög sjaldan hiti), oftast í tengslum við upphaf meðferðar. *Mjög sjaldgæfar: (≥1/10.000, <1/1.000):* Ofnæmisviðbrögð, þar með talinn ofsakláði og ofsabjúgur, blóðkalsíumlækkun með einkennum, oft í tenglsum við undirliggjandi sjúkdóma, þrenging í vélinda, sár í munnkoki, ætisár í efri hluta meltingarvegar (rof, sár, blæðing), útbrot ásamt ljósnæmi, alvarleg viðbrögð á húð, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju, beindrep í kjálka, afbrigðileg brot rétt neðan lærhnútu og brot á lærleggsbol. **Ofskömmtun:** Blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatslækkun og aukaverkanir í efri hluta meltingarvegar, s.s. magaóþægindi, brjóstsviði, bólga í vélinda, bólga í maga eða sáramyndun, geta hlotist af inntöku of stórra skammta. Engar sértækar upplýsingar eru fyrir hendi um meðferð vegna ofskömmtunar alendrónats. Gefa skal mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda alendrónatið. Vegna hættu á ertingu í vélinda skal ekki framkalla uppköst og sjúklingurinn ætti að sitja eða standa uppréttur. **Pakkningar og hámarksverð í smásölu:** Töflur: 70 mg, 12 stk.: 3.679 kr. (lyfjaverðskrá ágúst 2012). **Afgreiðslutilhögun:** R. Greiðsluþátttaka: E. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf. Ágúst 2012.

HVÍTA HÚSIÐ / SÍA / ACTAVIS 218002

actavis

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 lósartan og þurfa enn frekari blóðþrýstingsstjórnun. Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum í blóðskilun: Aðlögun skammta í upphafi meðferðar er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með lósartan og hýdróklórtíazíð töflum fyrir sjúklinga í blóðskilun. Lósartan/hýdróklórtíazíð töflur má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Notkun hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál: Leiðrétta þarf vökva- og/eða natríumskort áður en lósartan/hýdróklórtíazíð töflur eru gefnar. Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi: Lósartan/hýdróklórtíazíð má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun hjá öldruðum: Aðlögun skammta er yfirleitt ekki nauðsynleg hjá öldruðum. Notkun hjá börnum og unglingum (< 18 ára): Engin reynsla er hjá börnum og unglingum. Því á ekki að gefa börnum og unglingum lósartan/hýdróklórtíazíð. **Frábendingar**: Ofnæmi fyrir lósartani, súlfónamíðafleiðum (svo sem hýdróklórtíazíði) eða einhverju hjálparefnanna. Meðferðarþolin blóðkalíumlækkun eða blóðkalsíumhækkun. Alvarlega skert lifrarstarfsemi: Gallteppa og gallteppukvillar. Óviðráðanleg blóðnatríumlækkun. Þvagsýrudreyri/þvagsýrugigt með einkennum. Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu. Alvarlega skert nýrnastarfsemi. Þvagþurrð. **Varúð: Lósartan.** *Ofsabjúgur*. Fylgjast á vel með sjúklingum með sögu um ofsabjúg. *Lágþrýstingur og minnkað blóðrúmmál*: Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram, sérstaklega eftir fyrsta skammtinn, hjá sjúklingum þar sem blóðrúmmál og/eða natríum er skert vegna kröftugrar þvagræsimeðferðar, takmarkana á salti í matarræði, niðurgangs eða uppkasta. Slíkt ástand þarf að leiðrétta áður en Lopress Comp töflur eru gefnar. *Truflun á blóðsaltajafnvægi* er algeng hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með eða án sykursýki, og á að taka á því. Því ætti að fylgjast vel með kalíumstyrk í plasma svo og kreatínín-úthreinsun, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatíníniúthreinsun 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. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Meðganga: Notkun Lopress Comp er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Lopress Comp á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Brjóstagjöf: Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Lopress Comp hjá konum með barn á brjósti. Hýdróklórtíazíð skilst út í brjóstamjólk. Því er ekki mælt með notkun Lopress Comp á meðan brjóstagjöf stendur. Mælt er með því að skipta yfir í aðra meðferð þar sem örugg notkun hjá konum með barn á brjósti hefur verið staðfest, sérstaklega þegar um er að ræða nýfædd börn eða fyrirbura. **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. Við akstur eða stjórnun véla verður þó að hafa í huga að sundl eða svefnhöfgi geta stundum komið fram við töku blóðþrýstingslækkandi lyfja, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtur er aukinn. **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 þjúg. *Áhrif á efnaskipti og innkirtlastarfsemi*: Tíaziðmeðferð getur minnkað sykurþol. Aðlögun skammta af sykursýkislyfjum, þ.á m. insúlíni, getur verið nauðsynleg. Dulin 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 orsvirkni 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. Tíaziðmeðferð getur komið af stað hækkun á þvagsýru í blóði og/eða þvagsýrugigt hjá tilteknum sjúklingum. Þar sem lósartan lækkar þvagsýru, dregur samsetning lósartans og hýdróklórtíazíðs úr þvagsýruhækkuninni sem verður vegna þvagræsingar. *Skert lifrarstarfsemi:* Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem það getur valdið gallteppu í lifur (intrahepatic cholestasis) og þar sem minni háttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta komið af stað lifrardái. Sjúklingar með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi mega ekki nota Lopress Comp. *Annað*: Hjá sjúklingum sem fá tíazíð geta ofnæmisviðbrögð átt sér stað, hvort sem um er að ræða fyrri sögu um ofnæmi eða berkjuastma eða ekki. Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa í tengslum við notkun tíazíða. **Milliverkanir**: **Lósartan** Tilkynnt hefur verið um að rífampicín og flúkónazól lækki þéttni virks umbrotsefnis. Klínískt mikilvægi þessara milliverkana hefur ekki verið metið. Eins og á við um önnur lyf sem hindra angíótensín II, eða áhrif þess, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbóta eða saltauppbóta sem innihalda kalíum leitt til kalíumhækkunar í sermi. Samtímis lyfjagjöf er ekki ráðlögð. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á útskilnað natríums, getur útskilnaður litíums minnkað. Því skal fylgjast vel með gildum litíums í sermi ef litíumsölt 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 (próbenciđ, súlfínpýrazón og allopúrinól:)* Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta lyfja sem auka útskilnað þvagsýru þar sem hýdróklórtíazíð getur aukið gildi þvagsýru í sermi. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt próbencíðs eða súlfínpýrazóns. Samtímis gjöf tíazíðs getur aukið tíðni ofnæmissviðbragða við allopúrinóli. *Andkólínvirk lyf:* Aukið aðgengi tíazíð 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 salicýlötum 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, hýdrokínidín, disopýramíð). Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III. Sum geðrofslyf. Önnur lyf (t.d. bepridil, cisaprið, difemaníl, erýtrómýcín i.v., halofantrín, mízolastín, pentamídín, terfenadín, vinkamín i.v.). *Kalsíumsölt:*Tíazíð þvagræsilyf geta aukið kalsíumgildi í sermi vegna minni útskilnaðar. Ef ávísa þarf kalsíumuppbót, skal fylgjast með kalsíumgildum og breyta kalsíumskammti í samræmi við það. *Áhrif á rannsóknaniðurstöður:* Vegna áhrifa tíazíða á efnaskipti kalsíums geta þau haft áhrif á mælingar á starfsemi kalkkirtla. *Karbamazepín:* Hætta er á blóðnatríumlækkun með einkennum. Þörf er á eftirliti hvað varðar klíníska og líffræðilega þætti. *Joð skuggaefni:* Í tilvikum vökvaþurrðar af völdum þvagræsilyfs er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega við stóra skammta af joðlyfjum. Gefa á sjúklingum nægilegan vökva fyrir gjöf. *Amfótericín B, barksterar, ACTH, örvandi hægðalyf eða glýcyrrhizín (finnst í lakkrís):* Hýdróklórtíazíð getur aukið blóðsaltatruflanir, sérstaklega kalíumskort í blóði. **Aukaverkanir:** Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): Lifrarbólga, blóðkalíumhækkun og hækkaðar 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, hósti, sýking í efri öndunarvegi, nefstífla, skútabólga, kvillar í ennis- og kinnholum, 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, þjúgur í andliti, sótthiti, væg aukning á þvagefnis- og kreatíníngildum í sermi. Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): Bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði. Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000): Aukning á lifrarensímum og bílirúbíni. Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Óeðlileg lifrarstarfsemi, rákvöðvalýsa. **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:** Filmuhúðaðar töflur: 50/12,5 mg 100 stk: 4.341 kr., 100/25 mg 100 stk: 4.418 kr. (lyfjaverðskrá febrúar 2012). **Afgreiðslutilhögun:** R. **Greiðsluþátttaka:** B. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC efh. Febrúar 2012.

actavis

HVÍTA HÚSIÐ / SÍA - Actavis 212002

Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg forðatöflur. AstraZeneca. N 05 AH 04. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

AstraZeneca

Innihaldslýsing: Hver tafla inniheldur 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eða 400 mg quetiapin (sem quetiapinfúmarat). **Ábendingar:** Seroquel Prolong er ætlað sem meðferð við geðklofa, þ.m.t. til að koma í veg fyrir bakslag hjá geðklofasjúklingum sem eru í stöðugu ástandi og hafa fengið viðhaldsmeðferð með Seroquel Prolong; sem meðferð við geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) (meðferð við miðlungsalvarlegri til mjög alvarlegri geðhæð, sem meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi og til að koma í veg fyrir endurkomu (recurrence) hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm) hjá sjúklingum þar sem geðhæðar- eða geðlægðarlotur hafa svarað meðferð með quetiapini); sem viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (Major Depressive Disorder [MDD]) sem hafa ekki svarað þunglyndismeðferð nógu vel (sub-optimal). Læknar skulu hafa öryggi notkunar Seroquel Prolong í huga áður en meðferð hefst. **Skammtar og lyfjagjöf:** Mismunandi skammtaleiðbeiningar eiga við hverja ábendingu. Því þarf að tryggja að sjúklingar fái skýrar upplýsingar um rétta skammta fyrir sinn sjúkdóm. Seroquel Prolong á að gefa einu sinni á sólarhring, án matar. Töflurnar á að gleypa heilar, hvorki má skipta þeim, tyggja þær né mylja. ***Fullorðnir:*** **Til meðferðar við geðklofa og miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarlotum í geðhvarfasjúkdómi:** Seroquel Prolong á að gefa að minnsta kosti einni klukkustundu fyrir máltíð. Dagsskammtur við upphaf meðferðar er 300 mg á fyrsta degi og 600 mg á öðrum degi. Ráðlagður dagsskammtur er 600 mg, hins vegar má auka skammtinn í 800 mg á dag ef það er klínískt réttlætanlegt. Breyta skal skammtinum innan virka skammtabilsins 400 – 800 mg/sólarhring, háð klínískri svörun og þoli sjúklings. Í viðhaldsmeðferð við geðklofa er ekki þörf á að stilla skammta. **Til meðferðar á geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi:** Gefa á Seroquel Prolong að kvöldi, fyrir svefn. Heildardagsskammtur fyrir fyrstu fjóra daga meðferðar er 50 mg (dagur 1), 100 mg (dagur 2), 200 mg (dagur 3) og 300 mg (dagur 4). Ráðlagður sólarhrings-skammtur er 300 mg. Í klínískum rannsóknum sáust engin viðbótaráhrif hjá þeim sem fengu 600 mg á sólarhring samanborið við þá sem fengu 300 mg. Ávinningur getur komið fram við 600 mg skammt hjá einstaka sjúklingi. Læknar með reynslu af meðferð geðhvarfasjúkdóms skulu hefja meðferð með stærri skömmtum en 300 mg. Klínískar rannsóknir hafa gefið til kynna að ihuga megi að minnka skammt í allt að 200 mg í einstaka sjúklingi ef grunur um þolmyndun er til staðar. **Til að koma í veg fyrir endurkomu í geðhvarfasjúkdómi:** Til að koma í veg fyrir endurkomu geðhæðar-, geðlægðar- eða blandaðra lotna í geðhvarfasjúkdómi eiga sjúklingar sem svarað hafa Seroquel Prolong sem bráðameðferð að halda áfram meðferð með sama skammt af Seroquel Prolong gefinn að kvöldi til. Aðlaga má skammt Seroquel Prolong eftir klínískum viðbrögðum og þoli hvers sjúklings fyrir sig, á skammtabilinu 300 til 800 mg/sólarhring. Mikilvægt er að lægsti skammtur sem veiti verkun sé notaður í viðhaldsmeðferð. **Viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í alvarlegu þunglyndi (MDD):** Gefa á Seroquel Prolong að kvöldi, fyrir svefn. Sólarhringsskammtur við upphaf meðferðar er 50 mg á degi 1 og 2, og 150 mg á degi 3 og 4. Verkun gegn þunglyndi sást við 150 mg og 300 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð (með amitriptýlíni, búprópíóni, citalopram, duloxetíni, escitalopram, fluoxetíni, paroxetíni, sertralíni og venlafaxíni) og við 50 mg/sólarhring í stuttum klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð. Aukin hætta er á aukaverkunum við stærri skammta. Því þurfa læknar að tryggja að minnsti virki skammtur, byrja skal á 50 mg/sólarhring, sé notaður til meðferðar. Meta skal þörfina á að stækka skammtinn úr 150 mg/sólarhring í 300 mg/sólarhring hjá hverjum sjúklingi fyrir sig. ***Skipt úr Seroquel filmuhúðuðum töflum:*** Hjá sjúklingum sem fá meðferð með fleiri en einum skammti daglega af Seroquel filmuhúðuðum töflum má skipta yfir í meðferð með jafngildum skömmtum af Seroquel Prolong einu sinni á dag til að einfalda skömmtun. Nauðsynlegt getur verið að stilla skammta einstaklingsbundið. ***Aldraðir:*** Eins og við á um önnur á mati fyrir hvern sjúkling fyrir sig, á ekki að gera það fyrr en á 22. degi meðferðar. Verkun og öryggi hafa ekki verið metin hjá sjúklingum eldri en 65 ára með geðlægðarlotur þegar um geðhvarfasjúkdóm er að ræða. ***Börn og unglingar:*** Ekki er mælt með notkun Seroquel Prolong fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. ***Skert nýrnastarfsemi:*** Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. ***Skert lifrarstarfsemi:*** Quetiapin umbrotnar að miklu leyti í lifur. Því skal gæta varúðar við notkun Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi, sérstaklega í upphafi meðferðar. Upphafsskammtur ætti að vera 50 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi. Skammtinn má auka daglega um 50 mg/sólarhring þar til viðunandi skammti er náð, háð klínískri svörun og þoli viðkomandi sjúklings. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða notkun cýtókróm P450 3A4 hemla, eins og HIV-próteasa hemla, azól sveppalyfja, erytromycins, claritromycins og nefazodons er frábending. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Seroquel Prolong er notað til að meðhöndla geðklofa og geðhvarfasjúkdóma og þegar þörf er á viðbótarmeðferð við alvarlegum geðlægðarlotum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD). Öryggi lyfsins skal meta út frá sjúkdómsgreiningu og skömmtum. Öryggi og verkun lyfsins í viðbótarmeðferð til langs tíma, hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD), hafa ekki verið metin. Hins vegar hafa öryggi og verkun til langs tíma verið metin hjá fullorðnum sjúklingum í einlyfjameðferð. **Börn og unglingar (10 til 17 ára):** Ekki er mælt með notkun Seroquel Prolong fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að styðja notkun þess hjá þessum aldurshópi. Samkvæmt þekktum öryggisþáttum (safety profile) úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum, voru vissar aukaverkanir algengari hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna (aukin matarlyst, hækkun prólaktíns í sermi og utanstrýtueinkenni) og ein aukaverkun hafði ekki áður komið fram hjá fullorðnum (hækkaður blóðþrýstingur). Hjá börnum og unglingum hafa einnig niðurstöður prófana á starfsemi skjaldkirtils breyst. Enn fremur hafa langtímaáhrif meðferðar á vöxt og þroska ekki verið rannsökuð umfram 26 vikur. Langtímaáhrif á vitsmunaþroska og hegðun eru ekki þekkt. Í klínískri samanburðar-rannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum sem fengu Seroquel var quetiapin tengt aukinni tíðni utanstrýtueinkenna (extrapyramidal symptoms, EPS) samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu meðferð við geðklofa og geðhvarfasýki. ***Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun:*** Þunglyndi er tengt aukningu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdir atburðir). Áhættan er til staðar þar til merkjanlegum bata er náð. Þar sem ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar skal fylgjast vel með sjúklingum þar til bati kemur fram. Samkvæmt almennri klínískri reynslu getur hættan á sjálfsvígum aukist í upphafi bata. Að auki skulu læknar hafa í huga hugsanlega hættu á sjálfsvígstengdum atburðum eftir að töku lyfsins er skyndilega hætt, vegna þekktra áhættuþátta sjúkdómsins sem meðhöndlaður er. Aðrir geðsjúkdómar sem Seroquel Prolong er ávísað við gera þetta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum hugsunum eða hegðun. Auk þess geta þessir geðsjúkdómar verið samverkandi alvarlegum geðlægðarlotum. Varúðarráðstafanir sem eiga við þegar sjúklingar með alvarlegar geðlægðarlotur eru meðhöndlaðir eiga því einnig við þegar sjúklingar með aðra geðræna kvilla eru meðhöndlaðir. Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengdar hugsanir eða hegðun og sjúklingar sem hafa alvarlegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð hefst eru líklegri til að hugsa um sjálfsvíg eða reyna sjálfsvíg, og fylgjast skal vel með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshegðun með þunglyndislyfjum samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára. Náið eftirlit með sjúklingum og sérstaklega sjúklingum í áhættuhópi skal viðhafa meðan á meðferð stendur, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir að skömmtum er breytt. Upplýsa skal sjúklinga (og þá sem annast um þá) um nauðsyn þess að fylgjast vel með einkennum um klíníska versnun af einhverju tagi, sjálfsvígshegðun eða sjálfsvígshugsanir eða óvenjulegar breytingar á hegðun sem og nauðsyn þess að ráðfæra sig strax við lækni ef þessi einkenni koma fram. Í styttri klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegar geðlægðarlotur í geðhvarfasjúkdómi kom fram aukin hætta á sjálfsvígstengdum hugsunum/hegðun hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) sem meðhöndlaðir voru með quetiapini samanborið við þá sem fengu lyfleysu (3,0% á móti 0%, talið í sömu röð). Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD) var tíðni sjálfsvígstengdra hugsana/hegðunar hjá ungum, fullorðnum sjúklingum (yngri en 25 ára) 2,1 % (3/144) fyrir quetiapin og 1,3% (1/75) fyrir lyfleysu. ***Utanstrýtueinkenni:*** Aukin tíðni utanstrýtueinkenna kom fram við notkun quetiapins í samanburði við lyfleysu í klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð við alvarlegum geðlægðarlotum í geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi (MDD). Notkun quetiapins hefur verið tengd við óeirð (akathisia), sem einkennist af óþægilegu og streituvaldandi eirðarleysi og þörf fyrir að vera á hreyfingu, sem oft veldur því að sjúklingur er ófær um að sitja eða standa kyrr. Líklegast er að þetta gerist á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að stækka skammta hjá sjúklingum með þessi einkenni. ***Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):*** Ef vart verður einkenna um síðkomna hreyfitruflun ætti að íhuga að hætta notkun Seroquel Prolong eða minnka skammta. Einkenni um síðkomna hreyfitruflun geta versnað eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt. ***Svefnhöfgi (somnolence) og sundl:*** Meðferð með quetiapini hefur verið tengd við svefnhöfga og tengd einkenni, eins og sljóleika. Í klínískum rannsóknum á meðferð sjúklinga með geðlægð vegna geðhvarfasjúkdóms og alvarlegt þunglyndi (MDD), hófust þessi einkenni venjulega á fyrstu þremur dögum meðferðar og voru aðallega væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar með geðlægð vegna geðhvarfa-sjúkdóms og sjúklingar með alvarlegar geðlægðarlotur í alvarlegu þunglyndi (MDD) sem finna fyrir miklum svefnhöfga geta þurft á tíðara eftirliti að halda í að minnsta kosti 2 vikur frá upphafi svefnhöfga eða þar til einkennin ganga til baka og hafa verður í huga hvort hætta á meðferð. Meðferð með quetiapini hefur verið tengd réttstöðulágþrýstingi og sundli tengdu því sem líkt og svefnhöfgi, byrjar yfirleitt þegar verið er að stækka skammta í upphafi meðferðar. Þetta gæti aukið tíðni slysa (byltur), sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum. Því skal brýna fyrir sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif meðferðarinnar. ***Hjarta og æðakerfi:*** Seroquel Prolong á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma þegar hætta er á lágþrýstingi. Quetiapin getur valdið réttstöðu-þrýstingsfalli sérstaklega í upphafi þegar verið er að auka skammta smám saman, því skal hafa í huga að minnka skammta eða auka skammta hægar ef þetta gerist. Hafa skal hægari skammtaaukningu í huga hjá sjúklingum með undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma. ***Flog (seizures):*** Í klínískum samanburðarrannsóknum var enginn munur á tíðni floga hjá sjúklingum sem fengu quetiapin eða lyfleysu. Eins og á við um önnur geðrofslyf, er mælt með að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog. ***Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome):*** Illkynja sefunarheilkenni hefur verið tengt við meðferð með geðrofslyfjum, þ.m.t. quetiapin. Klínísk einkenni eru t.d. ofhiti, breytt andlegt ástand, vöðvastífni, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og hækkun á kreatín fosfókínasa. Í slíkum tilvikum skal hætta notkun Seroquel Prolong og veita viðeigandi lyfjameðferð. ***Alvarleg daufkyrningafæð:*** Sjaldan hefur verið greint frá alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga <0,5 X 109/l) í klínískum rannsóknum á quetiapini. Flest tilvik alvarlegrar daufkyrningafæðar komu fram innan nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar með quetiapini. Engin augljós tengsl voru við skammta. Reynsla eftir markaðssetningu hefur leitt í ljós að hvítfrumnafæð og/eða daufkyrningafæð hefur gengið til baka eftir að meðferð með quetiapini var hætt. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir daufkyrningafæð eru meðal annars undirliggjandi lágur fjöldi hvítra blóðkorna og saga um daufkyrningafæð af völdum lyfja. Hætta á meðferð með quetiapini hjá sjúklingum með fjölda daufkyrninga <1.0 X 109/l. Fylgjast á með merkjum og einkennum um sýkingu hjá sjúklingum sem og fjölda daufkyrninga (þar til fjöldi þeirra fer yfir 1,5 X 109/l). ***Milliverkanir:*** Þegar quetiapin er notað samhliða öflugum lifrarensímahvötum s.s. carbamazepini eða fenýtóíni lækkar plasmaþéttni quetiapins verulega og getur það haft áhrif á verkun quetiapin meðferðar. Aðeins ætti að hefja meðferð með Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef læknirinn metur að ávinningur Seroquel Prolong meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun ensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalproat). **Þyngd:** Skýrt hefur verið frá þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með quetiapini, fylgjast skal með og meðhöndla þyngdaraukningu eins og við á í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru. ***Blóðsykurshækkun:*** Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðsykurshækkun og/eða myndun eða versnun sykursýki, stundum í tengslum við ketónblóðsýringu eða dá, þ.m.t. banvænum tilfellum. Í sumum tilfellum hefur áður verið greint frá þyngdaraukningu sem gæti verið áhættuþáttur. Mælt er með viðeigandi eftirliti í samræmi við þær leiðbeiningar fyrir geðrofslyf sem notaðar eru. Fylgjast skal með einkennum blóðsykurshækkunar (svo sem tíðum þorsta, tíðum þvaglátum, ofáti og þreytleysi) hjá sjúklingum sem fá geðrofslyf, þ.m.t. quetiapin, og hjá sjúklingum með sykursýki eða áhættuþætti sykursýki skal fylgjast reglulega með því hvort stjórn á glúkósa versni. Fylgjast skal reglulega með þyngd. ***Lípíð:*** Greint hefur verið frá hækkun þríglýseríða, LDL- og heildarkólesteróls og lækkun HDL kólesteróls í klínískum rannsóknum á quetiapini. Allar lípíð breytingar skal meðhöndla með viðeigandi meðferð. ***Áhrif á efnaskipti:*** Ef hafðar eru í huga breytingar á þyngd, glúkósa í blóði (sjá blóðsykurslækkkun) og lípíðum sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum, geta hugsanlega komið fram neikvæð áhrif á efnaskipti hjá einstaka sjúklingi, meðhöndla skal þau klínískt eins og við á. ***Lenging á QT:*** Í klínískum rannsóknum og við notkun í samræmi við SPC hefur quetiapin ekki verið tengt þrálátri aukningu á algildum (absolute) QT bilum. Eftir markaðssetningu hefur lenging á QT komið fram við notkun quetiapins í meðferðarskömmtum og í ofskömmtun. Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar quetiapin er ávísað handa sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT. Einnig skal gæta varúðar þegar quetiapin er ávísað annaðhvort með lyfjum sem þekkt er að auka QT bilið eða samhliða sefandi lyfjum (neuroleptics), sérstaklega hjá öldruðum, sjúklingum með meðfætt heilkenni langs QT, hjartabilun (congestive heart failure), hjartastækkun, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun. ***Fráhvarf:*** Bráðum fráhvarfseinkennum eins og svefnleysi, ógleði, höfuðverk, niðurgangi, uppköstum, sundli og óróleika hefur verið lýst þegar meðferð með quetiapini hefur verið hætt skyndilega. Mælt er með að dregið sé smám saman úr skömmtum á einni til tveimur vikum þegar meðferð er hætt. ***Aldraðir sjúklingar með geðrof tengd elliglöpum:*** Notkun Seroquel Prolong til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum er ekki viðurkennd. Með sumum ódæmigerðum geðrofslyfjum hefur sést um 3-föld aukning áhættu hvað varðar aukaverkanir á heilaæðar (cerebrovascular) í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá þýði með elliglöp. Ekki er þekkt af hverju þessi aukna áhætta stafar. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu fyrir önnur geðrofslyf eða önnur sjúklingaþýði. Gæta skal varúðar við notkun Seroquel Prolong hjá sjúklingum þegar áhættuþættir heilablóðfalls eru til staðar. Í safngreiningu á ódæmigerðum geðrofslyfjum hefur verið greint frá aukinni hættu á dauða hjá öldruðum sjúklingum með geðrof tengd elliglöpum samanborið við lyfleysu. Þó var dánartíðni sjúklinga í tveimur 10-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu og quetiapini hjá sama sjúklingaþýði (n=710, meðalaldur 83 ár, á bilinu 56-99 ára) 5,5% á móti 3,2% fyrir lyfleysuhópinn. Ýmsar orsakir voru fyrir dauða sjúklinganna í þessum rannsóknum en þær voru í samræmi við það sem búast má við fyrir þýðið. Þessar niðurstöður staðfesta ekki að orsakasamband sé á milli quetiapin meðferðar og dauðsfalla hjá öldruðum sjúklingum með elliglöp. ***Kyngingartregða:*** Greint hefur verið frá kyngingartregðu við notkun quetiapin. Nota skal quetiapin með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia). ***Blóðæðasegarek (venous thromboembolism, VTE):*** Greint hefur verið frá blóðæðasegareki í tengslum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem fá geðrofslyf eru oft með áunna áhættuþætti fyrir blóðæðasegareki, skal bera kennsl á alla hugsanlega áhættuþætti fyrir blóðæðasegareki áður en og meðan á meðferð með Seroquel Prolong stendur og grípa til fyrirbyggjandi ráðstafana. **Viðbótarupplýsingar:** Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun quetiapins samhliða divalproex eða litíum við bráðum, miðlungsalvarlegum til mjög alvarlegum geðhæðarköstum; hins vegar þoldist samsetningin vel. Niðurstöður sýna viðbótaráhrif á þríþju viku. ***Mjólkursykur (laktósi):*** Seroquel Prolong töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Þar sem áhrif quetiapins beinast að mestu að miðtaugakerfinu ber að gæta varúðar við samhliða notkun Seroquel Prolong og annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið sem og alkóhóls. Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er það ensím sem að mestu leyti sér um cýtókróm P450 miðlud umbrot quetiapins. Samhliða notkun quetiapins (25 mg) og ketoconazols, CYP 3A4 hemils, í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli 5- til 8-faldri aukningu á AUC quetiapins. Með þetta til hliðsjónar er samhliða notkun quetiapins og CYP3A4 hemla frábending. Auk þess er ekki mælt með neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með quetiapin stendur. Í fjölskammta rannsókn á sjúklingum til að meta lyfjahvörf quetiapins fyrir og meðan á meðferð með carbamazepini (þekktum lifrarensímhvata) stóð yfir kom fram að carbamazepin eykur úthreinsun quetiapins marktækt. Þessi aukning á úthreinsun minnkaði altæka útsetningu fyrir quetiapini (mælt sem AUC) að meðaltali í um 13% af því sem var þegar quetiapin er notað eitt sér; þó að meiri áhrif hafi komið fram hjá sumum sjúklingum. Afleiðing þessarar milliverkunar getur verið minni plasmaþéttni sem getur haft áhrif á verkun Seroquel Prolong meðferðarinnar. Samhliða notkun quetiapins og fenýtóíns (annar frymisagnarensímhvati) jók úthreinsun quetiapins um það bil 450%. Aðeins ætti að hefja meðferð með Seroquel Prolong hjá sjúklingum sem nota lifrarensímhvata ef ávinningur Seroquel Prolong meðferðar vegi þyngra en áhættan af því að hætta notkun lifrarensímhvatans. Það er mikilvægt að allar breytingar á notkun lifrarensímhvatans gerist hægt og ef nauðsyn krefur nota annað lyf sem ekki hvetur lifrarensím (t.d. natríumvalpróat). Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki marktækt við samhliða notkun þunglyndislyfjanna imipramins (þekktur CYP 2D6 hemill) eða fluoxetins (þekktur CYP 3A4 og CYP 2D6 hemill). Geðrofslyfin risperidon og haloperidol höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf quetiapins við samhliða notkun. Samhliða notkun quetiapins og thioridazins olli um 70% aukningu á úthreinsun quetiapins. Lyfjahvörf quetiapins breyttust ekki við samhliða notkun með cimetidini. Lyfjahvörf litíums breyttust ekki við samhliða notkun með quetiapini. Við samhliða notkun natríumvalproats og quetiapins breyttust lyfjahvörf þeirra ekki að því marki að það hefði klíníska þýðingu. Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við algeng lyf við hjarta- og æðasjúkdómum. Gæta skal varúðar þegar quetiapin er notað samhliða lyfjum sem þekkt eru að valda ójafnvægi blóðsalta eða auka QT bilið. Greint hefur verið frá fölskum jákvæðum niðurstöðum úr ensímónæmismælingum á methadóni og þríhringlaga þunglyndislyfjum hjá sjúklingum sem hafa tekið quetiapin. Mælt er með að vafasamar niðurstöður úr ónæmismælingum verði staðfestar með viðeigandi litskiljuaðferð (chromatographic technique). **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Enn hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun quetiapins á meðgöngu. Fram til þessa benda dýrarannsóknir ekki til skaðlegra áhrifa en hugsanleg áhrif á augu fóstursins hafa þó ekki verið könnuð. Því skal aðeins nota Seroquel Prolong á meðgöngu ef ávinningur þess réttlætir hugsanlega áhættu. Frávhafnseinkenni sáust hjá nýburum mæðra sem notuðu quetiapin á meðgöngu. Ekki er vitað að hve miklu leyti quetiapin skilst út í brjóstamjólk. Því skal ráðleggja konum sem nota Seroquel Prolong að forðast að hafa barn á brjósti á meðan lyfið er notað. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Aðalverkun quetiapins er á miðtaugakerfið og því getur það haft áhrif á athafnir sem krefjast árvekni. Því skal ráðleggja sjúklingum að hvorki aka né stjórna tækjum fyrr en áhrifin á viðkomandi liggja fyrir. **Aukaverkanir:** Algengustu aukaverkanir quetiapins sem greint hefur verið frá eru svefnhöfgi, sundl, munnþurrkur, vægt þróttleysi, hægðatregða, hraður hjartsláttur, réttstöðuþrýstingsfall og meltingartruflanir. Eins og á við um önnur geðrofslyf hefur þyngdaraukning, yfirlið, illkynja sefunarheilkenni, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og þjúgur á útlimum tengst notkun quetiapins. *Blóð og eitlar: Algengar:* Hvítfrumnafæð. *Sjaldgæfar:* Eósínfíklager, blóðflagnafæð. *Ekki þekkt:* Daufkyrningafæð. *Ónæmiskerfi: Sjaldgæfar:* Ofnæmi. *Koma örsjaldan fyrir:* Bráðaofnæmi. *Innkirtlar: Algengar:* Hækkað prólaktín í blóði. *Koma örsjaldan fyrir:* Óviðeigandi seyting þvagtemprandi hormóns. *Efnaskipti og næring: Algengar:* Aukin matarlyst. *Sjaldgæfar:* Blóðnatríumlækkun. *Koma örsjaldan fyrir:* Sykursýki. *Geðræn vandamál: Algengar:* Óeðlilegir draumar og martraðir, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshegðun. *Taugakerfi: Mjög algengar:* Sundl, svefnhöfgi, höfuðverkur. *Algengar:* Yfirlið, utanstrýtueinkenni, tormæli. *Sjaldgæfar:* Krampar, fótaóeirð, síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia). *Hjarta: Algengar:* Hraðtaktur. *Augu: Algengar:* Þokusýn. *Æðar: Algengar:* Réttstöðuþrýstingsfall. *Mjög sjaldgæfar:* Blóðæðasegarek. *Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: Algengar:* Nefslímubólga. *Meltingarfæri: Mjög algengar:* Munnþurrkur. *Algengar:* Hægðatregða, meltingartruflanir. *Sjaldgæfar:* Kyngingartregða. *Lifur og gall: Mjög sjaldgæfar:* Gula. *Koma örsjaldan fyrir:* Lifrarbólga. *Húð og undirhúð: Koma örsjaldan fyrir:* Ofsabjúgur, Stevens-Johnson heilkenni. *Stoðkerfi og stoðvefur: Koma örsjaldan fyrir:* Rákvöðvalýsa. *Æxlunarfæri og brjóst: Sjaldgæfar:* Kynlífsvanstarfsemi. *Mjög sjaldgæfar:* Stöðugt getnaðarlimsris, blóðsykur hækkar yfir eðlileg mörk. *Sjaldgæfar:* Hækkun á gamma-GT gildum, fækkun blóðflagna, lenging QT bils. Mjög sjaldgæfar: Hækkun á kreatínínfosfókínasa í blóði. Greint hefur verið frá tilfellum um lengingu á QT, sleglaslátturglöp (ventricular arrhythmia), skyndilegum óútskýrðum dauða, hjartastoppi og „torsades de pointes" við notkun sefandi lyfja sem eru talin tengjast þessum lyfjaflokki. Quetiapin meðferð hefur tengst lítilli skammtaháðri lækkun á skjaldkirtilshormónum, sérstaklega á heildar T4 og óbundnu T4. Lækkunin á heildar T4 og óbundnu T4 náði hámarki á fyrstu 2-4 vikum Seroquel meðferðar, en við langvarandi notkun varð ekki frekari lækkun. Þegar meðferð með Seroquel var hætt, gengu áhrifin á heildar T4 og óbundið T4 til baka í nær öllum tilvikum, óháð því hversu lengi meðferðin hafði staðið. Minni lækkun á heildar T3 og óvirks (reverse) T3 sáust eingöngu við stærri skammta. Magn TBG var óbreytt og yfirleitt kom ekki fram gagnkvæm aukning á TSH og engin vísbending um að quetiapin valdi vanstarfsemi skjaldkirtils sem hafi klíníska þýðingu. **Börn og unglingar (10 til 17 ára):** Sömu aukaverkanir og taldar eru upp hér að ofan fyrir fullorðna ætti að hafa í huga fyrir börn og unglinga. Eftirfarandi tafla sýnir þær aukaverkanir sem eru algengari hjá börnum og unglingum (10 17 ára) en hjá fullorðnum eða aukaverkanir sem hafa ekki komið fram hjá fullorðnum. **Efnaskipti og næring:** Mjög algengar: Aukin matarlyst. **Rannsóknaniðurstöður:** Mjög algengar: Hækkun prólaktíns, hækkaður blóðþrýstingur. **Taugakerfi:** Mjög algengar: Utanstrýtueinkenni. **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:** Algengar: Skapstyggð. **Ofskömmtun:** Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá dauðsföllum eftir bráða ofskömmtun 13,6 g skammts og eftir markaðssetningu lyfsins eftir skammta niður í allt að 6 g af Seroquel einu sér. Hins vegar hefur einnig verið greint frá því að fólk hafi lifað af bráða ofskömmtun allt að 30 g skammta. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið greint frá ofskömmtun á quetiapini einu sér, sem leiddi til dauða eða meðvitundarleysis, eða lengingar á QT. Sjúklingar með undirliggjandi, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm geta verið í aukinni hættu vegna áhrifa ofskömmtunar. Almennt séð voru einkennin sem greint var frá afleiðing af yktum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins sem eru þekkt, s.s. svefnhöfgi og róandi áhrif, hraðtaktur og lágþrýstingur. Ekkert sérstakt móteitur er til gegn quetiapini. Ef fram koma alvarleg einkenni skal hafa í huga að sjúklingur kann að hafa tekið fleiri lyf og mælt er með meðhöndlun á gjörgæsludeild, þar á meðal að tryggja og viðhalda opnum öndunarvegi, tryggja fullnægjandi súrefnismettun og loftskipti og fylgjast með og styðja hjarta- og æðakerfi. Þó svo að hindrun á frásogi eftir ofskömmtun hafi ekki verið rannsökuð má íhuga magaskolun í alvarlegum tilfellum eitrunar og ef mögulegt er að framkvæma hana innan einnar klukkustundar frá inntöku. Íhuga skal gjöf lyfjakola. Sjúklingur skal vera áfram undirströngu eftirliti þar til hann hefur náð sér. **Mars 2011.**

Pakkningar og verð: Seroquel Prolong forðatöflur: 50 mg, 10 forðatöflur: 3.133 kr.; 50 mg, 100 forðatöflur: 21.130 kr.; 150 mg, 30 forðatöflur: 12.884 kr.; 150 mg, 100 forðatöflur: 38.954 kr.; 200 mg, 100 forðatöflur: 35.391 kr.; 300 mg, 10 forðatöflur: 7.170 kr.; 300 mg, 100 forðatöflur: 59.341 kr.; 400 mg, 100 forðatöflur: 68.238 kr.
Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: *. September 2012

Markaðsleyfishafi: AstraZeneca A/S, Albertslund, Danmörk. **Umboðsaðili á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, Garðabær. Ath. textinn er styttur.
Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef 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 þrjár vikur, sex 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. *Meðferð hætt:* 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. *Geðhvarfasýki/Oflæti/Ólmhugur:* Gæta skal varúðar við notkun Valdoxan hjá sjúklingum með sögu um geðhvarfasýki, oflæti eða ólmhug og skal notkun hætt ef einkenni oflætis koma fram hjá sjúklingi. *Sjálfsvíg/Sjálfsvígshugsanir:*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. *Notkun ásamt CYP1A2 hemlum:* 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. *Hækkun transamínasa í sermi:* 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 þrár vikur, sex 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. Gæta skal varúðar þegar Valdoxan er gefið sjúklingum með hækkaða transmínasa fyrir meðferð (>efri eðlileg viðmiðunarmörk og ≤3 sinnum efri eðlileg viðmmiðunarmörk). 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 ávísað sjúklingum með áhættuþætti sem gætu valdið lifrarskaða, t.d. þeim sem þjást af offitu/ofþyngd/fitulifur af völdum annarra orsaka en áfengis eða sjúklingum sem neyta áfengis í verulegu mæli eða sem eru í meðferð með lyfjum sem tengjast hættu á lifrarskaða. *Laktósaóþol:*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. Flúvoxamín, öflugur CYP1A2 og miðlungi öflugur CYP2C9 hemill hindrar greinilega umbrot agómelatíns sem veldur 60-faldri (á bilinu 12-412) aukningu á útsetningu 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. *Börn:* Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** *Frjósemi:* Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á frjósemi. *Meðganga:* Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif af agómelatíni á fósturþroska eða þroska um og eftir fæðingu. Ekki liggja fyrir neinar 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. *Taugakerfi:*Algengar: höfuðverkur, svimi, svefnhöfgi, svefnleysi, mígreni, Sjaldgæfar: náladofi. *Geðræn vandamál:* Algengar: kvíði. Sjaldgæfar: Æsingur og tengd einkenni* (s.s. skapstyggð og eirðarleysi), árásarhneigð*, martraðir*, óeðlilegir draumar*. Mjög sjaldgæfar: Geðhæð/ólmhugur*. Þessi einkenni geta líka stafað af undirliggjandi sjúkdómi. Ofskynjanir*. Tíðni ekki þekkt: Sjálfsvígshugsanir eða hegðun. *Augu:*Sjaldgæfar: þokusýn. *Meltingarfæri:*Algengar: ógleði, niðurgangur, hægðatregða, verkir í kvið. *Húð og undirhúð:* Algengar: ofsviti. Sjaldgæfar: exem, kláði*. Mjög sjaldgæfar: útbrot er líkjast roðaþoti. *Stoðkerfi og stoðvefur:*Algengar: bakverkir. *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað:*Algengar: þreyta. *Lifur og gall:*Algengar: hækkað ALAT og/eða ASAT í klínískum rannsóknum, hækkun (> 3 sinnum eðlileg efri mörk), kom fram hjá 1,3 % sjúklinga á agómelatíni samanborið við 0,7% hjá sjúklingum á lyfleysu). Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, hækkaður gamma-glútamýltransferasi* (GGT) (> 3 sinnum eðlileg efri mörk), hækkaður alkalín fosfatasi* (>3 sinnum eðlileg efri mörk). * Tíðni áætluð út frá aukaverkanatilkynningum úr klínískum rannsóknum. **Ofskömmtun** Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun agómelatíns. Reynsla af agómelatíni í of stórum skömmtum hefur bent til að tilkynnt hafi verið um uppmagálsverki, svefndrunga, þreytu, æsing, kvíða, spennu, svima, bláma eða lasleika. 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, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frakkland. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 23. mars 2012, upplýsingar síðast teknar saman 22. ágúst 2012. **Pakkningar og verð:** Hámarkssmásöluverð í september 2012 er: 25mg x 28stk kr. 10.802; 25mg x 84stk kr. 28.253. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka**: R,0. Nánari upplýsingar eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Cialis
tadalafil

Lilly

Stytt samantekt á eiginleikum lyfs.
CIALIS er fáanlegt sem 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg filmuhúðaðar töflur til inntöku. Virkt innihaldsefni er tadalafil. **Ábendingar:** Til meðferðar við ristruflunum hjá fullorðnum körlum. Til þess að tadalafil verki þarf kynferðisleg örvun að koma til. CIALIS er ekki ætlað konum. **Skammtar:** *Notkun hjá fullorðnum körlum:* Ráðlagður skammtur er venjulega 10 mg sem tekinn er fyrir væntanlegar samfarir með eða án matar. Þeir sjúklingar sem ekki fá viðunandi verkun af tadalafil 10 mg geta reynt að taka 20 mg. Taka skal lyfið minnst 30 mínútum fyrir samfarir. Hámarksskammtur er einu sinni á sólarhring. Tadalafil 10 mg og 20 mg er ætlað til notkunar fyrir væntanlegar samfarir og er ekki ráðlagt til samfelldrar daglegar notkunar. Hjá sjúklingum, sem gera ráð fyrir tíðri notkun á CIALIS (þ.e. a.m.k. tvisvar í viku), skal íhuga hvort skömmtun einu sinni á dag með lægsta skammti af CIALIS gæti verið hentugri, byggt á vali sjúklingsins og mati læknisins. Hjá þessum sjúklingum er ráðlagður skammtur 5 mg einu sinni á dag á u.þ.b. sama tíma dags. Skammtinn má lækka í 2,5 mg einu sinni á dag byggt á einstaklingsbundnu þoli. Endurmeta skal reglulega hvort þessi skömmtun einu sinni á dag sé viðeigandi. *Notkun hjá öldruðum mönnum:* Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða sjúklinga. *Notkun hjá körlum með skerta nýrnastarfsemi:* Ekki er þörf á skammtabreytingu fyrir sjúklinga með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður hámarksskammtur fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er 10 mg. Skömmtun einu sinni á dag er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. *Notkun hjá körlum með skerta lifrarstarfsemi:* Ráðlagður skammtur er 10 mg sem tekinn er fyrir væntanlegar samfarir og án tillits til máltíða. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi af notkun CIALIS meðal sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C); ef ávísuð skal læknirinn sem ávísar meðferðinni vandlega meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili meðal sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Skömmtun einu sinni á dag hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; þar af leiðandi ef ávísuð þá skal læknirinn sem ávísar meðferðinni vandlega meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. *Notkun hjá körlum með sykursýki:* Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir sjúklinga með sykursýki. *Börn:* CIALIS er ekki ætlað einstaklingum undir 18 ára aldri. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Tadalafil jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Talið er að það stafi af samanlögðum áhrifum nítrata og tadalafils á nitur oxíð/cGMP ferilinn. Þess vegna má ekki nota CIALIS samhliða neinni tegund lífrænna nítrata. Lyf til meðferðar á ristruflunum, þar með talið CIALIS, á ekki að gefa körlum með hjartasjúkdóm sem ráðið er frá því að stunda kynlíf. Læknar skulu íhuga þá áhættu sem er af kynlífi fyrir sjúklinga með undirliggjandi hjartasjúkdóm. Eftirtaldir sjúklingahópar með hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum og eru þessir sjúkdómar því frábending fyrir notkun tadalafils: sjúklingar sem höfðu fengið hjartadrep á síðustu 90 dögum, sjúklingar með hvikula hjartaöng eða hjartaöng við samfarir, sjúklingar með hjartabilun af gráðu 2 eða hærri samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association) á síðustu 6 mánuðum, sjúklingar með takttruflanir sem hafa ekki svarað meðferð, lágþrýsting (< 90/50 mm Hg), eða háþrýsting sem hefur ekki svarað meðferð, sjúklingar sem fengið hafa heilablóðfall á síðustu 6 mánuðum. 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 fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki, eiga ekki að nota CIALIS. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Kanna skal sjúkdómssögu og rannsókn gerð til greiningar á hvort um ristruflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins. Áður en einhver meðferð við ristruflunum hefst skal læknirinn rannsaka ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar sem nokkur áhætta er fyrir hendi hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Tadalafil hefur æðavíkkandi eiginleika, sem valda vægri og tímabundinni lækkun blóðþrýstings. Tadalafil getur valdið lækkuðum blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem taka samhliða lyf við háþrýstingi. Þegar meðferð einu sinni á dag með tadalafili er hafin skal meta hvort hugsanlega þurfi að aðlaga skammt þess lyfs sem tekið er við háþrýstingi eftir því sem við á. Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar, þar með talið hjartadrep, skyndilegur hjartadauði, hvikul hjartaöng, sleglatakttruflanir, heilablóðföll, skammvinn blóðþurrðarköst, brjóstverkir, hjartsláttaróþot og hraðataktur hafa komið fram eftir markaðssetningu og/eða í klínískum rannsóknum. Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku CIALIS og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu. Ekki er mælt með CIALIS skömmtun einu sinni á dag hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi um öryggi af notkun einstakra skammta af CIALIS hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C). Skömmtun einu sinni á dag hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Áður en CIALIS er ávísað skal vandlega meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Sjúklingar sem fá stinningu sem varir í 4 tíma eða meira skal ráðlagt að leita samstundis eftir aðstoð læknis. Sé sístaða reðurs ekki meðhöndluð strax, geta vefir í getnaðarlim skemmst, sem getur valdið varanlegu getuleysi. Lyf til meðhöndlunar við ristruflunum, þar með talið CIALIS, skulu notuð með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu reðurs (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði). Kanna skal hvort undirliggjandi sjúkdómar gætu verið orsakavaldur af ristruflunum og veita síðan viðeigandi meðferð eftir sjúkdómsgreiningu. Ekki er vitað hvort CIALIS er virkt hjá sjúklingum sem hafa gengist undir grindarholsskurðaðgerð eða algert brottnám blöðruhálskirtils án þess að reynt væri að hlífa taugum. Samhliða gjöf CIALIS hjá sjúklingum sem taka alfa$_1$ blokka, getur valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum. Ekki er mælt með því að tadalafil sé gefið samhliða doxazósíni. CIALIS skal gefið með varúð sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla (ritonavir, saquinavir, ketókonazól, ítracónazól og erýtrómýcín) því dæmi eru um aukið tadalafil álag (AUC) þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Upplýsa skal sjúklinga um að ekki megi taka CIALIS samhliða öðrum meðferðum við ristruflunum. CIALIS inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** *Áhrif annarra efna á tadalafil:* Í rannsóknum á milliverkunum jók ketókónazól (sértækur CYP3A4 hemill) álag (AUC) og C_{max} tadalfils og ritonavir (próteasa hemill) jók álag (AUC) tadalafils án áhrifa á C_{max}. Mælt er með að aðrir próteasa hemlar, svo sem saquinavir og aðrir CYP3A4 hemlar, eins og erýtrómýcin, klaritrómýcin, ítrakónazól og greipaldinsafi séu gefnir samhliða með varúð því líklegt er að þeir auki þéttni tadalafils í plasma. Milliverkanir við lyf sem hafa áhrif á flutningsprótein eru mögulegar. Rifampicín sem örvar CYP3A4 lækkar AUC tadalafils um 88%, samanborið við AUC þegar tadalafil er gefið eitt sér (10 mg). Lækkuð útsetning gæti leitt til lækkunar á virkni tadalafils. Aðrir CYP3A4 örvar eins og fenóbarbital, fenýtóín eða karbamazepín gætu einnig lækkað plasmaþéttni tadalafils. *Áhrif tadalafils á önnur lyf:* Ekki má gefa sjúklingum CIALIS samhliða neinum lífrænum nítrótum. Þegar gjöf nítrata er talin nauðsynleg við aðstæður sem eru lífshættulegar fyrir sjúkling sem hefur fengið einhvern skammt af CIALIS (2,5 mg-20 mg) ávísað, skulu minnst 48 tímar vera liðnir frá síðasta CIALIS skammti áður en gjöf nítrata er íhuguð. Við þessar kringumstæður, ætti eingöngu að gefa nítröt undir eftirliti læknis með viðeigandi vöktun á blóðþrýstingi. Samhliða gjöf af doxazósíni og tadalafili eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfa blokka. Áhrifin vara að minnsta kosti í 12 tíma og geta verið með einkennum, þar með talið yfirlið. Því er ekki mælt með slíkri samhliða meðferð. Gæta skal varúðar þegar tadalafil er notað af sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með einhverjum alfa blokkum, og sérstaklega hjá öldruðum. Nota skal lágmarksskammt í upphafi meðferðar og auka skammta síðan stig af stigi. Veita skal sjúklingum viðeigandi upplýsingar um mögulega blóðþrýstingslækkun ef þeir eru meðhöndlaðir með blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Hafa skal í huga mögulega aukningu á hjartslætti ef tadalafil er gefið samhliða teófýllíni. Tadalafil eykur aðgengi etínýlestradíóls til inntöku; gera má ráð fyrir svipaðri aukningu á aðgengi terbútalíns til inntöku, þó klínísk áhrif séu óþekkt. **Meðganga og brjóstagjöf:** CIALIS er ekki ætlað konum. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima í lyfleysu og tadalafil örmum klínískra rannsókna hafi verið svipuð, skulu sjúklingar vera meðvitandi um hvernig CIALIS verkar á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum. **Aukaverkanir:** Algengustu aukaverkanirnar sem hafa verið skráðar eru höfuðverkur og meltingartruflanir. Aukaverkanir sem tilkynnt var um voru tímabundnar og yfirleitt vægar eða miðlungs alvarlegar. *Ónæmiskerfi:* Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð. *Taugakerfi:* Mjög algengar: Höfuðverkur. Algengar: Sundl. Mjög sjaldgæfar: Heilablóðfall (þar með talin blæðingatilvik), yfirlið, skammvinnt blóðþurrðarkast, mígreni, flog, tímabundið minnisleysi. *Augu:* Sjaldgæfar: Þokusjón, tilfinning sem lýst er sem augnverkur. Mjög sjaldgæfar: Skert sjónsvið, þroti í augnlokum, aukið blóðflæði í augnslímu (blóðhlaupin augu), framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), æðaþrengingar í sjónhimnu. *Eyru og völundarhús:* Mjög sjaldgæfar: Skyndilegt heyrnartap. *Hjarta:* Sjaldgæfar: Hraðtaktur, hjartsláttaróþot. Mjög sjaldgæfar: Hjartadrep, óstöðug hjartaöng, óreglulegur sleglataktur. *Æðar:* Algengar: Andlitsroði. Sjaldgæfar: Lágþrýstingur (algengara þegar CIALIS er gefið sjúklingum sem einnig eru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum), háþrýstingur. *Öndunarfæri brjósthol og miðmæti:* Algengar: Nefstífla. Mjög sjaldgæfar: Blóðnasir. *Meltingarfæri:* Algengar: Meltingartruflanir. Sjaldgæfar: Kviðverkir, vélindabakflæði. *Húð og undirhúð:* Sjaldgæfar: Útbrot, ofsviti. Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði, Stevens-Johnson heilkenni, skinnflagningsbólga. *Stoðkerfi og stoðvefur:* Algengar: Bakverkur, vöðvaverkur. *Æxlunarfæri og brjóst:* Mjög sjaldgæfar: Lengd stinning, sístaða reðurs. *Almenn óþægindi og óþægindi við ikomuleið:* Sjaldgæfar: Brjóstverkur. Mjög sjaldgæfar: Þroti í andliti, skyndilegur hjartadauði. **Ofskömmtun:** Við ofskömmtum skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafils. **Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka:** R,0. **Pakkningar og hámarkssmásöluverð: (sept. 2012)** Cialis 2,5 mg (28 stk.) 18.057 kr. Cialis 5,0 mg (28 stk.) 18.057 kr. Cialis 10 mg (4 stk.) 8.670 kr. Cialis 20 mg (4 stk.) 8.697 kr. Cialis 20 mg (8 stk.) 16.182 kr. **Markaðsleyfishafi:** Eli Lilly Nederland B.V.Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten Holland. **Dagsetning endurskoðunar textans:** sept. 2012 . **Heimildir:** Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), okt. 2011. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast á heimasíðu Lyfjastofnunar: www.serlyfjaskra.is

VICTOZA®
(LIRAGLÚTÍÐ)

Victoza 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna. NovoNordisk. A 10 BX 07. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

Innihaldslýsing: Einn ml af lausn inniheldur 6 mg af liraglútíði. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 18 mg af liraglútíði í 3 ml. **Ábendingar:** Victoza er ætlað til meðferðar á fullorðnum með sykursýki af tegund 2 til að ná stjórn á blóðsykri: Í samsettri meðferð með metformíni eða súlfónýlúrealyfi hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir stærsta þolanlegan skammt af metformíni eða súlfónýlúrea einu sér, eða í samsettri meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi eða metformíni og tíazólidíndíóni hjá sjúklingum sem hafa ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir tveggja lyfja meðferð. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Til að auka þol meltingarfæra er upphafsskammturinn 0,6 mg af liraglútíði á sólarhring. Eftir a.m.k. viku á að auka skammtinn í 1,2 mg. Búast má við því að sumir sjúklingar hafi ávinning af því að auka skammtinn úr 1,2 mg í 1,8 mg og með hliðsjón af klínískri svörun má auka skammtinn í 1,8 mg eftir a.m.k. eina viku til að bæta blóðsykurstjórnun enn frekar. Ekki er mælt með sólarhringsskömmtum sem eru stærri en 1,8 mg. Victoza má bæta við metformín meðferð sem er þegar til staðar eða við samsetta meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi. Þegar Victoza er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi má íhuga að minnka skammt súlfónýlúrealyfsins til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun. Ekki er nauðsynlegt að sjúklingur fylgist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð Victoza. Við upphaf samsettrar meðferðar með Victoza og súlfónýlúrealyfi gæti á hinn bóginn reynst nauðsynlegt að sjúklingur fylgdist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð súlfónýlúrealyfsins. Sérstakir sjúklingahópar: *Aldraðir sjúklingar (> 65 ára):* Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Reynsla af meðferð er takmörkuð hjá sjúklingum sem eru ≥ 75 ára. *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*: Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatíníntúthreinsun 60-90 ml/mín.). Mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatíníntúthreinsun 30-59 ml/mín.) og engin reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýnastarfsemi (kreatíníntúthreinsun minni en 30 ml/mín.). Sem stendur er ekki hægt að mæla með notkun Victoza hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:* Reynsla af meðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, á hvaða stigi sem er, er of takmörkuð til að hægt sé að mæla með notkun Victoza hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. *Börn:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Victoza hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Lyfjagjöf: **Ekki má** gefa Victoza í blæð eða í vöðva. Victoza á að gefa einu sinni á sólarhring hvenær dagsins sem er, óháð máltíðum og það má gefa undir húð á kvið, læri eða upphandlegg. Skipta má um stungustað og tímasetningu án þess að aðlaga skammta. Hins vegar er mælt með því að gefa Victoza inndælingu á u.þ.b. sama tíma dags þegar búið er að finna hentugasta tíma dagsins. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Ekki á að nota Victoza hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Victoza kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Viðbót liraglútíðs hjá sjúklingum sem nota insúlín hefur ekki verið metin og er því ekki ráðlögð. Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með hjartabilun af NYHA flokki I-II (New York Heart Association (NYHA)). Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með hjartabilun af NYHA flokki III-IV. Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með garnabólgusjúkdóm og þarmalömum af völdum sykursýki og því er ekki mælt með notkun Victoza hjá þessum sjúklingum. Notkun Victoza er tengd tímabundnum aukaverkunum frá meltingarfærum, þ.m.t. ógleði, uppköstum og niðurgangi. Brisbólga: Notkun GLP-1 hliðstæðna hefur tengst hættu á brisbólgu. Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðrar brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, miklir kviðverkir. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta notkun Victoza og annarra lyfja sem hugsanlega eiga sök á henni. Skjaldkirtilssjúkdómar: Aukaverkanir í skjaldkirtli, þ.á m. hækkun kalsítóníns í blóði, skjaldkirtilsstækkun og æxli í skjaldkirtli hafa verið skráð í klínískum rannsóknum, einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi skjaldkirtilssjúkdóm. Blóðsykurslækkun: Sjúklingum sem fá Victoza í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi er mögulega hættara við blóðsykurslækkun. Draga má úr líkum á blóðsykurslækkun með því að minnka skammta súlfónýlúrealyfsins. Vökvaskortur: Greint hefur verið frá vísbendingum og einkennum um vökvaskort, þ.á.m. skertri nýrnastarfsemi og bráðri nýrnabilun, hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Victoza. Sjúklingum sem eru á meðferð með Victoza skal bent á hugsanlega hættu á vökvaskorti í tengslum við aukaverkanir frá meltingarvegi og að þeir skuli gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir vökvatap. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** *In vitro* hefur liraglútíð mjög litla tilhneigingu til lyfjahvarfafræðilegra milliverkana við önnur virk efni í tengslum við cýtókróm P450 og prótínbindingu í plasma. Örlítil seinkun á magatæmingu sem fylgir liraglútíði getur haft áhrif á frásog lyfja til inntöku sem eru gefin inn samhliða. Rannsóknir á milliverkunum sýndu engin merki um klínískt mikilvæga seinkun á frásogi. Nokkrir sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með liraglútíði tilkynntu um a.m.k. eitt tilfelli verulegs niðurgangs. Niðurgangur getur haft áhrif á frásog lyfja til inntöku sem gefin eru samhliða. *Parasetamól*: Liraglútíð breytti ekki heildarútsetningu fyrir parasetamóli eftir einn 1.000 mg skammt. C_{max} parasetamóls lækkaði um 31% og miðgildi t_{max} seinkaði í allt að 15 mín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða notkun parasetamóls. *Atorvastatín*: Liraglútíð breytti ekki heildarútsetningu fyrir atorvastatíni að því marki að það skipti máli klínískt, eftir gjöf eins staks 40 mg skammts af atorvastatíni. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns þegar það er gefið samhliða liraglútíði. C_{max} atorvastatíns lækkaði um 38% og miðgildi t_{max} fór úr 1 klst. í 3 klst. þegar það var gefið samhliða liraglútíði. *Griseofulvin*: Liraglútíð breytti ekki heildarútsetningu fyrir griseofulvini eftir gjöf eins staks 500 mg skammts af griseofulvini. C_{max} griseofulvins jókst um 37% en miðgildi t_{max} breyttist ekki. Ekki er þörf á skammtaaðlögun griseofulvins eða annarra efnasambanda sem eru torleyst og hafa mikið gegndræpi. *Dígoxín*: Þegar stakur 1 mg skammtur af dígoxíni var gefinn ásamt liraglútíði lækkuðu AUC gildi dígoxíns um 16%; C_{max} lækkaði um 31%. Miðgildi t_{max} dígoxíns fór úr 1 klst. í 1,5 klst. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun dígoxíns. *Lísínópríl*: Þegar stakur 20 mg skammtur af lísínópríli var gefinn ásamt liraglútíði lækkuðu AUC gildi lísínópríls um 15%; C_{max} lækkaði um 27%. Miðgildi t_{max} lísínópríls fór úr 6 klst. í 8 klst. þegar það var gefið ásamt liraglútíði. Samkvæmt þessum niðurstöðum er engin þörf á skammtaaðlögun lísínópríls. *Getnaðarvarnarlyf til inntöku*: Liraglútíð lækkaði C_{max} etínýlestradíóls og levónorgestrels um 12% og 13%, í hvoru tilviki fyrir sig, í kjölfar gjafar eins skammts af getnaðarvarnarlyfi til inntöku. T_{max} beggja efnasambandanna seinkaði um 1,5 klst. Þegar þau voru gefin ásamt liraglútíði. Engin klínískt mikilvæg áhrif urðu á heildarútsetningu fyrir etínýlóestradíóli eða levónorgestreli. Getnaðarvörn er því talin vera óbreytt þegar hún er gefin samhliða liraglútíði. *Warfarín og aðrar coumarin afleiður*: Ekki hefur verið gerð nein rannsókn á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvæga milliverkun við virk efni sem eru torleyst eða hafa þröngt skammtabil, svo sem warfarín. Þegar liraglútíðmeðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru á warfaríni eða öðrum coumarin afleiðum er mælt með tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio). *Insúlín*: Engar milliverkanir á lyfhrif eða lyfjahvörf komu fram milli liraglútíðs og insúlíndetemírs þegar sjúklingum með sykursýki af tegund 2 var gefinn stakur skammtur af insúlíndetemíri, 0,5 einingar/kg, samhliða 1,8 mg af liraglútíði við jafnvægi. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Meðganga: Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun Victoza á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Victoza á meðgöngu og mælt er með notkun insúlíns í stað þess. Hætta skal meðferð með Victoza ef sjúklingurinn óskar eftir að verða þunguð eða ef þungun á sér stað. Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort liraglútíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að flutningur liraglútíðs og umbrotsefna af svipaðri byggingu, yfir í mjólk, er lítill. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt meðferðartengda minnkun á vexti rottuunga á spena. Victoza má ekki gefa konum með barn á brjósti þar sem reynsla er ekki fyrir hendi. Frjósemi: Að undanskilinni örlítilli fækkun lifandi fósturvísa, hafa dýrarannsóknir ekki gefið til kynna skaðleg áhrif á frjósemi. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Victoza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykurslækkun meðan á akstri stendur og við notkun véla, sér í lagi þegar Victoza er notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi. **Aukaverkanir:** Í fimm stórum klínískum langtímarannsóknum hafa fleiri en 2.500 sjúklingar fengið meðferð með Victoza einu sér eða í samsettri meðferð með metformíni, súlfónýlúrealyfi (með eða án metformíns) eða metformíni ásamt rósíglítazóni. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru einkenni frá meltingarfærum: Ógleði og niðurgangur voru mjög algengar aukaverkanir, en uppköst, hægðatregða, kviðverkir og meltingartruflanir voru algengar aukaverkanir. Einkenni frá meltingarfærum geta verið algengari í upphafi Victoza meðferðar. Yfirleitt dregur úr þessum aukaverkunum á nokkrum dögum eða vikum við áframhaldandi meðferð. Höfuðverkur og nefkoksbólga voru einnig algengar aukaverkanir. Ennfremur var blóðsykurslækkun algeng aukaverkun og mjög algeng þegar Victoza var notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi. Meiriháttar blóðsykurslækkun hefur fyrst og fremst komið fram í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi. *Liraglútíð með metformíni:* Efnaskipti og næring: *Algengar:* Lystarleysi, minnkuð matarlyst. Taugakerfi: *Mjög algengar:* Höfuðverkur. *Algengar:* Sundl. Meltingarfæri: *Mjög algengar:* Ógleði, niðurgangur. *Algengar:* Uppköst, meltingartruflanir, magabólga. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Algengar:* Viðbrögð á stungustað. *Liraglútíð með glimepíríði:* Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: *Algengar:* Nefkoksbólga. Efnaskipti og næring: *Algengar:* Blóðsykurslækkun, lystarleysi. Meltingarfæri: *Algengar:* Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, hægðatregða, óþægindi í kviðarholi. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Algengar:* Viðbrögð á stungustað. *Liraglútíð með metformíni og glimepíríði:* Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: *Algengar:* Berkjubólga. Efnaskipti og næring: *Mjög algengar:* Blóðsykurslækkun. *Algengar:* Lystarleysi. Taugakerfi: *Algengar:* Höfuðverkur. Meltingarfæri: *Mjög algengar:* Ógleði, niðurgangur. *Algengar:* Uppköst, meltingartruflanir, verkir í efri hluta kviðarhols, hægðatregða, tannverkur. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Sjaldgæfar:* Viðbrögð á stungustað. *Liraglútíð með metformíni og rósíglítazóni:* Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: *Algengar:* Nefkoksbólga. Efnaskipti og næring: *Algengar:* Blóðsykurslækkun. *Algengar:* Lystarleysi, minnkuð matarlyst. Taugakerfi: *Algengar:* Höfuðverkur. Meltingarfæri: *Mjög algengar:* Ógleði, niðurgangur, uppköst. *Algengar:* Meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, þaninn kviður, maga- og vélindabakflæði, maga- og garnabólga af völdum veira. Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Algengar:* Þreyta, sótthiti, viðbrögð á stungustað. *Tilkynningar utan klínískra rannsókna:* Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: *Sjaldgæfar:* Lasleiki. Nýru og þvagfæri: *Sjaldgæfar:* Bráð nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi: Efnaskipti og næring: *Sjaldgæfar.* Ofþornun. Húð og undirhúð: *Sjaldgæfar.* Ofsakláði. Í klínískri rannsókn á meðferð með Victoza einu sér var tíðni skráðrar blóðsykurslækkunar í tengslum við Victoza lægri en sú tíðni sem skráð var hjá sjúklingum meðhöndluðum með virku samanburðarlyfi (glimepíríði). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru einkenni frá meltingarfærum og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra. *Blóðsykurslækkun*: Flest tilvik staðfestrar blóðsykurslækkunar í klínískum rannsóknum voru væg. Engin tilvik meiriháttar blóðsykurslækkunar komu fram í rannsóknunni þar sem Victoza var notað eitt sér. Meiriháttar blóðsykurslækkun er sjaldgæf og hefur fyrst og fremst komið fram þegar Victoza hefur verið notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi (0,02 tilvik/einstaklingsár). Mjög fá tilvik komu fram (0,001 tilvik/einstaklingsár) þegar Victoza er gefið samhliða sykursýkilyfjum til inntöku öðrum en súlfónýlúrealyfjum. *Aukaverkanir frá meltingarfærum*: Þegar Victoza var gefið í samsettri meðferð með metformíni greindu 20,7% sjúklinga frá því að hafa fengið ógleði a.m.k. einu sinni og 12,6% sjúklinga greindu frá því að hafa fengið niðurgang a.m.k. einu sinni. Þegar Victoza var gefið í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi greindu 9,1% sjúklinga frá því að hafa fengið ógleði a.m.k. einu sinni og 7,9% sjúklinga greindu frá því að hafa fengið niðurgang a.m.k. einu sinni. Flest tilvik voru væg eða í meðallagi og voru skammtaháð. Við áframhaldandi meðferð lækkaði tíðni aukaverkana og þær urðu vægari hjá flestum sjúklingunum sem fundu fyrir ógleði í upphafi meðferðar. Hjá sjúklingum sem eru >70 ára geta aukaverkanir frá meltingarfærum verið meiri þegar þeir fá meðferð með liraglútíði. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (kreatíníntúthreinsun 60-90 ml/mín.) gætu fundið meira fyrir áhrifum á meltingarfæri þegar þeir fá meðferð með liraglútíði. *Meðferð hætt*: Í langtímarannsóknum (26 vikna eða lengri) þar sem gerður var samanburður við virkt lyf var meðferð hætt vegna aukaverkana hjá 7,8% sjúklinga sem fengu Victoza meðferð en hjá 3,4% sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að sjúklingar á Victoza meðferð hættu á meðferðinni voru ógleði (2,8% sjúklinga) og uppköst (1,5% sjúklinga). *Ónæmismyndun*: Í samræmi við hugsanlega ónæmismyndandi eiginleika prótín- og peptíðlyfja geta sjúklingar myndað mótefni gegn liraglútíði eftir meðferð með Victoza. Að meðaltali mynduðu 8,6% sjúklinga mótefni. Virkni Victoza hefur ekki minnkað í tengslum við mótefnamyndun. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum (0,05%) ofsabjúgs í klínískum langtímarannsóknum á Victoza. *Viðbrögð á stungustað*: Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað hjá um 2% einstaklinga sem fengu Victoza í langtímasamanburðarrannsóknum (26 vikna eða lengri). Þessi viðbrögð voru yfirleitt væg. *Brisbólga*: Greint var frá nokkrum tilvikum (<0,2%) bráðrar brisbólgu í klínískum langtímarannsóknum á Victoza. Einnig hefur verið greint frá brisbólgu eftir markaðssetningu. *Aukaverkanir á skjaldkirtli*: Heildartíðni aukaverkana á skjaldkirtli í öllum rannsóknunum sem stóðu í meðallangan og langan tíma var 33,5, 30,0 og 21,7 tilvik á hver 1.000 einstaklingsár sem einstaklingar voru útsettir fyrir liraglútíði í heild, lyfleysu og samanburðarlyfjum í heild. Um var að ræða alvarlegar aukaverkanir á skjaldkirtli í 5,4 tilvikum lífraglútíðs, 2,1 tilviki lyfleysu og 1,2 tilvikum samanburðarlyfja. Algengustu aukaverkanirnar á skjaldkirtli sem greint var frá voru æxlisvöxtur í skjaldkirtli, hækkun kalsítóníns í blóði og skjaldkirtilsstækkun. Fjöldinn á hver 1.000 einstaklingsár útsetningar var 6,8; 10,9 og 5,4 sjúklinga sem voru á meðferð með líraglútíði í samanburði við 6,4; 10,7 og 2,1 sjúklinga sem voru á lyfleysu og 2,4; 6,0 og 1,8 sjúklingar af heildarfjölda sjúklinga sem voru á samanburðarlyfjum í þeirri röð sem áður var getið. **Ofskömmtun:** Í klínískri rannsókn á Victoza átti ofskömmtun sér stað þegar einn sjúklingur með sykursýki af tegund 2 fékk einn 17,4 mg skammt undir húð (10faldan ráðlagðan hámarkskammt í viðhaldsmeðferð sem er 1,8 mg). Áhrif ofskömmtunarinnr voru meðal annars veruleg ógleði og uppköst, en ekki of lágur blóðsykur. Sjúklingurinn náði sér að fullu án fylgikvilla. Ef ofskömmtun á sér stað skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings.

Markaðsleyfishafi: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmörk. **Umboðsaðili á Íslandi:** Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær. Sími: 535-7000.
Textinn var síðast samþykktur í maí 2012. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is **Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun):** R. **Pakkningar og verð (samþykkt hámarksverð) (1. sept. 2012):** Hver penni inniheldur 3 ml lausn með 6 mg/ml. Hver penni er því 30 skammtar miðað við 0,6 mg/skammt, 15 skammtar miðað við 1,2 mg/skammt eða 10 skammtar miðað við 1,8 mg/skammt. Victoza 2 pennar (2 x3ml): 20.942 kr.
Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: * Sjá nánari upplýsingar á vef Lyfjagreiðslunefndar: www.lgn.is

novo nordisk®

Daivobet, 50 míkrógrömm/0,5 mg/g hlaup. LEO. ATC flokkur: D05AX52. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

Innihaldslýsing: Eitt gramm af hlaupi inniheldur 50 míkrógrömm af kalsípótríóli (sem einhýdrat) og 0,5 mg af betametasóni (sem tvípрópíónat). **Ábendingar:** Staðbundin meðferð við sóra í hársverði. Staðbundin meðferð við vægum til í meðallagi slæmum skellusóra (plaque psoriasis vulgaris) utan hársvarðar. **Skammtar og lyfjagjöf:** Daivobet hlaup á að bera á sjúk svæði einu sinni á sólarhring. Ráðlagður meðferðartími er 4 vikur fyrir svæði í hársverði og 8 vikur fyrir svæði annars staðar en í hársverði. Að þeim tíma loknum má endurtaka meðferð með Daivobet hlaupi undir eftirliti læknis. Hámarksdagsskammtur lyfja sem innihalda kalsípótríól ætti ekki að fara yfir 15 g og hámarksskammtur á viku ætti ekki að fara yfir 100 g. Heildaryfirborð þess svæðis sem meðhöndlað er með lyfjum sem innihalda kalsípótríól **ætti ekki að fara yfir** 30%. Hristið flöskuna fyrir notkun. Til að ná hámarksáhrifum er ekki ráðlagt að fara í sturtu eða bað, eða þvo hárið strax eftir að Daivobet hlaup hefur verið borið í hársvörð. Daivobet hlaup á að vera á húðinni nætur- eða daglangt. Öll sjúk svæði í hársverði má meðhöndla með Daivobet hlaupi. Yfirleitt nægja 1-4 g á sólarhring til meðhöndlunar á hársverði (4 g samsvara einni teskeið). Hvorki er mælt með notkun Daivobet hlaups fyrir börn né unglinga yngri en 18 ára, þar sem ekki eru fyrirliggjandi gögn um öryggi og verkun. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna. Vegna kalsípótríólinnihalds er röskun á kalkefnaskiptum frábending við notkun Daivobet hlaups. Vegna barksterainnihalds Daivobet hlaups er eftirfarandi ástand frábending við notkun: Veirusýkingar í húð (t.d. herpes eða hlaupabóla), sveppa- eða bakteríusýkingar í húð, sníkjudýrasýkingar, húðbreytingar í tengslum við berkla eða sárasótt, húðbólgur umhverfis munn, húðþynning, húðrýrnunarrákir (striae atrophicae), viðkvæmar æðar í húð, hreisturhúð (ichthyosis), þrymlabólur, roði í andliti (acne rosacea), rósroði, fleiður, sár, kláði í kringum endaþarm og kynfæri. Dropasóri (psoriasis guttate), sóri þegar húðin er rauð, flagnandi eða með graftarbólum (pustular), er frábending við notkun á Daivobet hlaupi. Daivobet hlaup má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða alvarlega lifrarsjúkdóma. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Daivobet hlaup inniheldur sterkan og öflugan stera úr flokki III og skal forðast samhliða notkun annarra stera. Aukaverkanir sem sjást í tengslum við almenna (systemic) meðferð með barksterum, svo sem bæling nýrnahettubarkar eða áhrif á stjórnun sykursýki, geta einnig komið fram við útvortis notkun barkstera vegna almenns (systemic) frásogs. Varast skal notkun á húðsvæði undir loftþéttum umbúðum þar sem það eykur almennt (systemic) frásog barkstera. Í rannsókn á sjúklingum með bæði útbreiddan sóra í hársverði og á líkamanum, þar sem notuð var samsett meðferð með stórum skömmtum af Daivobet hlaupi (á hársvörð) og stórum skömmtum af Daivobet smyrsli (á líkamann), minnkaði kortisól svörun við ACTH (adrenocorticotropic hormone) örvun óverulega eftir 4 vikna meðferð hjá 5 af 32 sjúklingum. Vegna kalsípótríól-innihalds getur orðið óhófleg blóðkalsíumhækkun ef notaður er stærri skammtur en hámarksvikuskammtur (100 g). Kalsíumþéttni í sermi færist hins vegar fljótt aftur í eðlilegt horf þegar meðferð er hætt. Hætta á óhóflegri blóðkalsíumhækkun er lítil ef ráðleggingum varðandi kalsípótríól er fylgt. Forðast skal meðhöndlun á stærra yfirborði líkamans en 30%. Forðast skal notkun á stór svæði skaddaðrar húðar eða á slímhúðir eða í húðfellingar vegna þess að það eykur frásog barkstera. Húð í andliti og á ytri kynfærum er mjög viðkvæm fyrir barksterum. Þessi svæði á aðeins að meðhöndla með vægari barksterum. Sjaldgæfar staðbundnar aukaverkanir (t.d. erting í augum eða í húð á andlitinu) komu í ljós þegar lyfið var fyrir slysni notað á andlitssvæðið eða það barst fyrir slysni í augu eða táru (conjunctive). Leiðbeina skal sjúklingi um rétta notkun lyfsins til að koma í veg fyrir að það sé borið á eða berist fyrir slysni í andlit, munn eða augu. Hendur þarf að þvo eftir hverja notkun til að koma í veg fyrir að lyfið berist fyrir slysni á þessi svæði. Komi fram fylgisýking (secondarily infection) á sköddduðum húðsvæðum á að meðhöndla þau með lyfjum við örverum. Ef sýkingin versnar samt sem áður á að hætta meðferð með barksterum. Þegar sóri er meðhöndlaður staðbundið með barksterum getur verið hætta á útbreiddum sóra með graftarbólum eða að ástand versni aftur (rebound effects) þegar meðferð er hætt. Því skal sjúklingur vera áfram undir eftirliti læknis eftir að meðferð er hætt. Við langtímanotkun er aukin hætta á staðbundnum og almennum (systemic) aukaverkunum vegna barksteraáhrifa. Hætta skal meðferð ef fram koma aukaverkanir sem tengjast langtímanotkun barkstera. Engin reynsla er af notkun samhliða öðrum lyfjum við sóra með almenna (systemic) verkun eða samhliða ljósameðferð. Meðan á meðferð með Daivobet hlaupi stendur er mælt með að læknar ráðleggi sjúklingum að takmarka eða forðast óhóflega mikla útsetningu fyrir beinu eða tilbúnu sólarljósi. Aðeins skal nota kalsípótríól útvortis samhliða útfjólubláum geislum (UVR) ef læknirinn og sjúklingurinn telja að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Daivobet hlaup inniheldur bútýlerað hýdroxýtólúen (E 321) sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertiofnæmi) eða ertingu í augum eða slímhimnum. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. **Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf:** Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Daivobet hlaups hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi við notkun sykurstera en niðurstöður nokkurra faraldsfræðilegra rannsókna hafa ekki leitt í ljós neina meðfædda galla hjá börnum mæðra sem voru meðhöndlaðar með barksterum á meðgöngu. Hugsanleg hætta fyrir menn er ekki þekkt. Því á aðeins að nota Daivobet hlaup á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu. Betametasón berst í brjóstamjólk en hætta á skaðlegum áhrifum á barnið er talin ólíkleg við ráðlagða skammta. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um það hvort kalsípótríól berst í brjóstamjólk. Gæta skal varúðar þegar Daivobet hlaupi er ávísað handa konum með barn á brjósti. Ráðleggja skal sjúklingum með barn á brjósti að nota ekki Daivobet á brjóst. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Daivobet hlaup hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. **Aukaverkanir:** Augu: *Sjaldgæfar:* Erting í augum. Húð og undirhúð: *Algengar:* Kláði; *Sjaldgæfar:* Sviðatilfinning í húð, verkur eða erting í húð, hárslíðursbólga, húðbólga, roði, þrymlabólur, húðþurrkur, versnun sóra, útbrot, útbrot með graftarbólum. Aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun kalsípótríóls eða betametasóns hvors fyrir sig: Kalsípótríól: Aukaverkanir eru húðbreytingar þar sem lyfið er borið á, kláði, erting í húð, sviðatilfinning eða stingir, húðþurrkur, roði, útbrot, húðbólga, exem, versnun sóra, ljósnæmis- og ofnæmisviðbrögð, en þar með eru talin tilvik um ofsabjúg og bjúg í andliti sem kemur örsjaldan fyrir. Almenn (systemic) áhrif geta örsjaldan komið fram eftir útvortis notkun og valdið óhóflegri blóðkalsíumhækkun eða hækkun kalsíums í þvagi. Betametasón (sem tvípрópíónat): Staðbundin áhrif geta komið fram eftir útvortis notkun, einkum við langvarandi notkun, þar með talið er húðþynning, háræðavíkkun, húðrákir, hárslíðursbólga, ofhæring, húðbólgur umhverfis munn, snertiofnæmi (allergic contact dermatitis), aflitun húðar og kvoðugrjón (colloid milia). Við meðferð við sóra getur verið hætta á útbreiddum sóra með graftarbólum. Almenn (systemic) áhrif vegna útvortis notkunar barkstera eru mjög sjaldgæf hjá fullorðnum en geta hins vegar verið alvarleg. Bæling nýrnahettubarkar, drer (cataract), sýkingar og aukinn augnþrýstingur getur komið fram, einkum við langvarandi notkun. Almenn (systemic) áhrif koma oftar fram þegar lyfið er borið á húðsvæði undir loftþéttum umbúðum (plast, í húðfellingar), þegar borið er á stór húðsvæði og við langvarandi notkun. **Ofskömmtun:** Notkun stærri skammta en ráðlagðir eru getur valdið hækkun kalsíums í sermi sem lækkar fljótt þegar meðferð er hætt. Óhófleg og langvarandi staðbundin notkun barkstera getur bælt starfsemi heiladinguls-nýrnahettubarkar sem leiðir til vanstarfsemi nýrnahettna sem venjulega gengur til baka. Í þessum tilvikum skal meðhöndla einkenni.Við langvarandi eituráhrif, verður að hætta barksteraméðferð smám saman. Skýrt hefur verið frá misnotkun hjá einum sjúklingi með útbreiddan sóra ásamt roða (erythrodermic psoriasis) sem notaði 240 g af Daivobet smyrsli á viku (hámarksvikuskammtur 100 g) í 5 mánuði og fékk Cushing heilkenni og sóra með graftarbólum eftir að hafa hætt meðferð skyndilega. **Markaðsleyfishafi:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danmörk.
Umboðsaðili á Íslandi: Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabær.Sími: 535-7000.
Textinn var síðast samþykktur 13. júlí 2009. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is
Pakkningastærðir: Hlaup 30 g, hlaup 60 g og hlaup 120 g.
Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun): R
Verð (samþykkt hámarksverð í sept. 2012): Hlaup 30 g 7.546,-, hlaup 60 g 13.665,- og hlaup 120 g 20.403,-..
Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: B

L E O

Læknablaðið kallar eftir pistlum frá formönnum sérgreinafélaga og undirdeilda Læknafélags Íslands og Reykjavíkur til þess að raddir fleiri liðsmanna heyrist.

Lyflækningar á krossgötum



Runólfur Pálsson
formaður Félags íslenskra lyflækna
runolfur@landspitali.is

Mikið vatn hefur runnið til sjávar síðan Félag íslenskra lyflækna var stofnað árið 1946. Meginverkefni lyflækninga eru sem fyrr greining og meðferð bráðra og langvinnra sjúkdóma meðal fullorðinna, bæði á sjúkrahúsum og úti í samfélaginu. En starfsemi lyflækna hefur breyst mikið á undanförnum áratugum vegna geysilegrar framþróunar og sérhæfingar, sem getið hefur af sér margar undirsérgreinar er öðlast hafa sjálfstæði. Segja má að lyflækningar í dag séu fyrst og fremst grunnur og samnefnari fyrir þessar sérgreinar. Ýmsir eru þó þeirrar skoðunar að mikilvægi almennra lyflækninga sé síst minna nú en áður og helgast það af þörfum sístækkandi hóps aldraðra sem stríðir oft við fjölþætt heilsufarsvandamál er krefjast víðtækrar þjónustu fremur en sérhæfðrar. Er það afleiðing stóraukins algengis langvinnra sjúkdóma sem teljast nú vera stærsta verkefni heilbrigðisþjónustu vestrænna þjóða.

Þróun lyflækninga á Íslandi hefur um margt verið athyglisverð. Meðal þess sem ber hæst er stór hlutdeild í uppbyggingu sjálfstæðrar lækningastarfsemi sem er ein af meginstoðum íslenskrar heilbrigðisþjónustu. Þá hafa lyflæknar verið í fararbroddi við vísindarannsóknir. Mikilvægt skref var stigið með sameiningu sjúkrahúsanna í Reykjavík og leiddi það til markvissrar uppbyggingar sérgreina lyflækninga, auk þess sem sett var á laggirnar metnaðarfullt framhaldsnám í almennum lyflækningum. Því mætti álykta að framtíð lyflækninga sé björt hér á landi en því miður eru blikur á lofti, ekki síst á Landspítala.

Undanfarin ár hafa orðið miklar breytingar á fyrirkomulagi heilbrigðisþjónustu, sem má að miklu leyti rekja til viðbragða við vaxandi kostnaði. Ríkt áhersla hefur verið lögð á að fækka innlögnum á sjúkrahús og auka ferliþjónustu. Legutími hefur styst og sjúklingaflæði aukist. Á sama tíma er aukin krafa um gæði þjónustu og öryggi sjúklinga. Samhliða þessari þróun hefur vinnutímatilskipun Evrópusambandsins leitt til löngu tímabærrar fækkunar yfirvinnustunda lækna. Mönnunarþörf hefur því aukist. Á Landspítala hefur ekki verið brugðist við þessari þróun. Vinnuálag lyflækna hefur aukist úr hófi og hefur það ásamt ófullnægjandi starfsaðstöðu komið verulega niður á akademísku starfi. Mönnun læknisstarfa á Landspítala er óhjákvæmilega frábrugðin því sem þekkist á öðrum háskólasjúkrahúsum á Vesturlöndum. Meðalaldur sérfræðilækna er hár og meginskýringin er sú að íslenskir læknar þurfa að stunda framhaldsnám erlendis, gjarnan í 5-10 ár. Það vantar því á hverjum tíma marga árganga lækna sem jafnan gegna veigamiklu hlutverki í læknisþjónustu háskólasjúkrahúsa og setur þetta miklar skorður við skipulagi starfseminnar. Reyndir sérfræðilæknar sem leiða hásérhæfð verkefni eru bundnir við almenn læknisstörf samtímis. Utan dagvinnutíma reiðum við okkur mjög á unga og lítt reynda lækna. Á erlendum háskólasjúkrahúsum er algengt að sérfræðilæknar þrói starfsferil sinn eftir brautum þar sem áhersla er ýmist á klíníska starfsemi, kennslu eða vísindi. Hér hefur slík tækifæri skort og fyrir vikið verður oft lítið úr þróun starfsferils. Óhætt er að segja að lyflækningar á Landspítala standi að mörgu leyti höllum fæti í samanburði við háskólasjúkrahús í nágrannalöndum okkar. Afleiðingin er brotthvarf reyndra lyflækna og auk þess gengur erfiðlega að laða unga lækna hingað til starfa að loknu sérfræðinámi.

Að mínu mati er nauðsynlegt að bregðast strax við þessari neikvæðu þróun. En hvað er til ráða? Engin einföld lausn er í sjónmáli en ýmis tækifæri eru til úrbóta. Þótt kostnaðarauki muni líklega hljótast af, eru fyrir hendi sóknarfæri sem gætu leitt til aukinnar hagkvæmni, en þau felast í bættu skipulagi, verklagi og starfsaðstöðu, ekki aðeins á Landspítala heldur í heilbrigðisþjónustunni í heild. Á Landspítala er mikilvægt að aðgreina betur almenn og sérhæfð verkefni lyflækna. Leggja mætti aukna áherslu á almennar lyflækningar í þjónustu við bráðveika sjúklinga, líkt og í Bretlandi og Bandaríkjunum. Skilgreina þarf mönnunarlíkan fyrir lyflækna þar sem tekið er tillit til akademískra starfa. Þá þarf að styðja við störf lækna með því að nýta betur krafta og hæfni hjúkrunarfræðinga, sjúkraliða og ritara sérgreina. Ennfremur er nauðsynlegt að standa betur að nýliðun lækna vegna samkeppni við erlend sjúkrahús um íslenska sérfræðilækna. Loks tel ég brýnt að efla framhaldsmenntun í almennum lyflækningum, meðal annars í því skyni að fjölga ungum læknum sem starfa við lyflækningar. Hér ætti að vera unnt að bjóða þriggja ára grunnnám og frekara nám í undirsérgreinum lyflækninga færi svo fram erlendis eins og áður.

Sé rétt á málum haldið hef ég trú á að lyflækningar á Íslandi geti haldið velli og jafnvel komist á bekk með fremstu þjóðum. En það mun ekki verða án þess að lyflæknar taki höndum saman og hafi hag sjúklinga að leiðarljósi.

Ný meðferð við MS

- Hylki til inntöku einu sinni á sólarhring
- Hamlar getu eitilfrumna til útgöngu úr eitlum á afturkræfan hátt[3]



GILENYA® (fingolimod) 0,5 mg

- 52% færri köst á ársgrundvelli, samanborið við interferon beta 1a, i.m. í rannsókn sem stóð í 1 ár[1,4]
- Marktækt meiri verkun samanborið við lyfleysu, í rannsókn sem stóð yfir í 2 ár[2,4]
- Vel rannsakað með tilliti til öryggis og þols[1,2]

NOVARTIS

Sérlyfjatexti á bls. 556

SERETIDE®
salmeterol/flútíkasón

SERETIDE hægir á framgangi langvinnrar lungnateppu – LLT[1,2†]

Auktu lífsgæði sjúklinganna þinna og gerðu þeim kleift að anda léttar með SERETIDE, einnig þeim sjúklingum sem eru með væga LLT.[3,4] Meðferð með SERETIDE (í 3 ár) hægði á árlegri versnun lungnastarfsemi (FEV_1) sem nemur 55 ml/ári til 39 ml/ári.[2,4†]



Sérlyfjatexti á bls. 558

gsk GlaxoSmithKline

SERETIDE 50/500 er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu, með FEV_1 <60% af áætluðum gildum og sögu um endurteknar versnanir.
†Árleg versnun lungnastarfsemi. Niðurstöður úr greiningu (post-hoc) á 5.434 sjúklingum úr TORCH rannsóknin. SERETIDE vs. viðmiðunarhópur ($p<0,05$).[1]