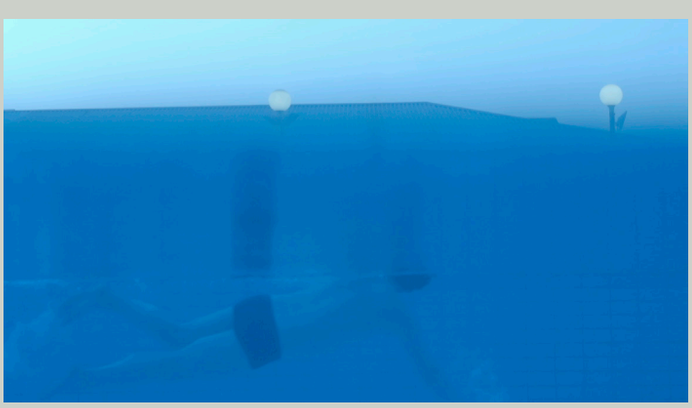
LÆKNABLAÐIÐ • 12. tbl. 101. árg. • Desember 2015

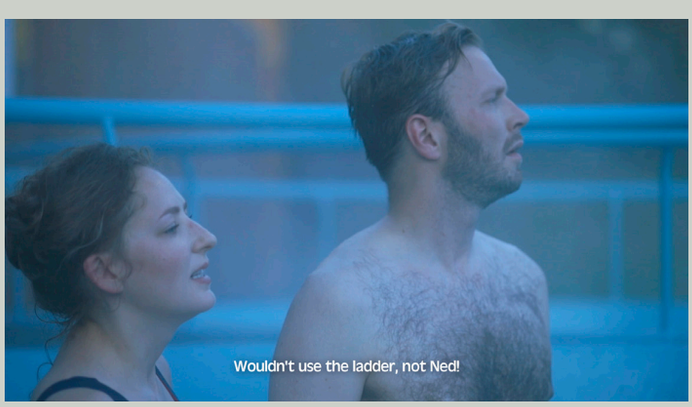
Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL









www.laeknabladid.is

12/2015

101. árgangur: 557-620

2015; 101: 557-620

Pradaxa® (dabigatran)

5 ábendingar[1]

NÝ Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum

NÝ Meðferð hjá fullorðnum við lungnasegareki (PE) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknu lungnasegareki

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls **mjaðmarliðskipti**

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls **hnéliðskipti**

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með **gáttatif sem ekki tengist hjartalokum**, ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum*

* Til að mynda að hafa áður fengið heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA); aldur ≥ 75 ára; hjartabilun (NYHA (New York Heart Association) flokkur ≥ II); sykursýki; háþrýstingur.

IS-PRA-14-01-30, AUG14

Boehringer Ingelheim

Sérlyfjatexti á bls. 614-615

Pradaxa® dabigatran

Transforming anticoagulation



„Markar upphaf endurreisnar“

„Þessi athöfn markar upphaf endurreisnar íslenska heilbrigðiskerfisins,“ sagði Kristján Þór Júlíusson heilbrigðisráðherra glaðbeittur er hann tók fyrstu skóflustungu að nýju sjúkrahóteli á Landspítala Hringbraut kl. 11.00 miðvikudaginn 11. nóvember 2015. Viðstaddir voru margir fyrrverandi heilbrigðisráðherrar, þingmenn og borgarstjóri auk starfsmanna Landspítala og annarra áhugamanna um nýjan Landspítala.

Athöfnin hófst með því að heilbrigðisráðherra skrifaði undir samning við byggingarfyrirtækið LNS Saga ehf. um byggingu sjúkrahótelsins. Vottar að undirrituninni voru 6 nemendur frá heilbrigðisvísindasviði Háskóla Íslands.

Sjúkrahótelið er hluti af fyrsta áfanga uppbyggingar Nýs Landspítala (NLSH) við Hringbraut. Það rís á norðurhluta lóðar spítalans milli kvennadeildar, K-byggingar og Barónsstígs og verður tekið í notkun árið 2017. Aðalhönnuður sjúkrahótelsins er KOAN-hópurinn en forhönnun, skipulagsgerð, hönnun gatna og lóðar er unnin af SPITAL-hópnum. Húsið verður skreytt listaverki eftir Finnboga Pétursson myndlistarmann.

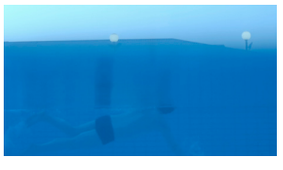
Sjúkrahótelið verður fjórar hæðir og kjallari, 4258 fermetrar að stærð með 75 herbergjum. Hótelið mun tengjast barnaspítala og kvennadeild um tengigang. Framkvæmdir hefjast fljótlega á lóð Landspítala við gerð bráðabirgðabílastæða á svæðinu sunnan við aðalbyggingu Landspítala sem koma í stað annarra stæða sem verður lokað tímabundið þegar framkvæmdir hefjast við byggingu sjúkrahótelsins. Gerð bráðabirgðabílastæðanna mun verða lokið um miðjan desember.

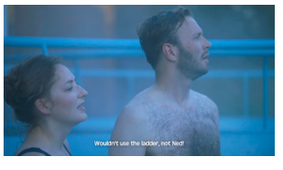
LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS

Forsíðu *Læknablaðsins* prýðir stillimynd úr myndbandsverki frá þessu ári eftir **Theresu Himmer** (f. 1976). *Sundmaðurinn* byggist á samtali þriggja einstaklinga í heitum potti. Þau virðast gamlir vinir sem spjalla saman um sameiginlega kunningja og nágranna. Fljótt verður maður þess áskynja að eitthvað er ekki eins og það á að vera. Þeir sem nefndir eru með nafni í samræðunum heita upp á ensku og engu er líkara en fólkið sé statt í sinni eigin einkasundlaug þótt allt bendi til þess að þau séu í dæmigerðri íslenskri almenningslaug. Í miðjum samræðum fær eitt þeirra þá hugmynd að hægt sé að synda alla leið heim frá einni laug til annarrar, gegnum bakgarða nágrannanna. Maðurinn fer úr pottinum, stingur sér til sunds og hefur þetta undarlega ferðalag. Verkið er tæpar sjö mínútur og leikarar eru Halldór Gylfason, Maríanna Clara Lúthersdóttir og Sveinn Ólafur Gunnarsson. Verk Theresu kallast á við bandaríska smásögu frá sjöunda áratugnum, *The Swimmer*, eftir John Cheever, og samnefnda kvikmynd sem gerð var í kjölfarið með Burt Lancaster í aðalhlutverki. Listakonan lætur reyna á aðlögun hinnar upprunalegu ádeilu á góðborgarastétt eftirstríðsáranna að nýju umhverfi, tungumáli og tíðaranda. Við þá yfirfærslu koma í ljós fjölmargir agnúar sem alltaf eru til staðar við hvers konar þýðingu og túlkun. Sumt misferst algerlega, annað er dregið fram, eitt verður kómískt og enn annað stórundarlegt. Theresa fæst gjarnan við slíkan samanburð þar sem hún beinir sjónum að breytingunum sem verða með því að taka hluti úr samhengi og setja þá fram með nýjum hætti. Henni er einkum hugleikið samspil minnis og umhverfis ásamt þeim tengslum sem við myndum við staði. Theresa er menntaður arkitekt og listamaður af tékknesk-dönsku bergi brotin. Hún hefur tengst Íslandi í fjölda ára og býr jöfnum höndum hér og erlendis. Hún er einn þeirra listamanna sem setti nýverið upp verk á gafl íbúðablokkar í Breiðholti.









Markús Þór Andrésson

Læknablaðið
THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL

www.laeknabladid.is

Hlíðasmára 8
201 Kópavogi
sími 564 4104

Útgefandi
Læknafélag Íslands
Læknafélag Reykjavíkur

Ritstjórn
Engilbert Sigurðsson,
ritstjóri og ábyrgðarmaður
Gerður Gröndal
Hannes Hrafnkelsson
Magnús Gottfreðsson
Sigurbergur Kárason
Tómas Guðbjartsson
Þórdís Jóna Hrafnkelsdóttir

Tölfræðilegur ráðgjafi
Thor Aspelund

Ritstjórnarfulltrúi
Védís Skarphéðinsdóttir
vedis@lis.is

Blaðamaður og ljósmyndari
Hávar Sigurjónsson
havar@lis.is

Auglýsingastjóri og ritari
Sigdís Þóra Sigþórsdóttir
sigdis@lis.is

Umbrot
Sævar Guðbjörnsson
saevar@lis.is

Upplag
1800

12.900,- m. vsk.
Lausasala
1290,- m. vsk.

Prentun, bókband og pökkun
Prenttækni ehf.
Vesturvör 11
200 Kópavogi

© 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, Scopus og Hirsluna, gagnagrunn Landspítala.

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

12. tölublað 2015



100 árgangar að baki

LEIÐARAR



563

Engilbert Sigurðsson

Að höggva undan sér fæturna

Vel stæð þjóð með afgang á fjárlögum á ekki að sætta sig við heilbrigðiskerfi sem sífellt berst í bökkum. Helstu áskoranir ríkisstjórnarinnar í fjármálum eru svo að segja í höfn og ferðamenn flykkjast til landsins. Nýtum það til að gera betur.



565

Helga Valfells

Fjárfesting í heilbrigðistækni

Nýsköpunarsjóður atvinnulífsins fylgist með framþróun heilbrigðistæknigeirans á Íslandi. Vonandi halda íslenskir læknar áfram að hugsa út fyrir kassann og þróa byltingarkenndar hugmyndir að nýjum heilbrigðistæknilausnum.

FRÆÐIGREINAR

567

Skúli Magnússon, Baldur Tumi Baldursson, Hilmar Kjartansson, Guðný Ella Thorlacius, Ivar Axelsson, Óttar Rolfsson, Pétur Henry Petersen, Guðmundur Fertram Sigurjónsson

Affrumað roð: Eðliseiginleikar sem styðja vefjaviðgerð

Framleiðsla affrumaðs roðs felst í því að fjarlægja með söltum allar frumur roðsins þannig að sem minnst sé hreyft við náttúrlegri byggingu þess og efnasamsetningu. Framleiðsluferlið er affrumun, frostþurrkun og dauðhreinsun, annaðhvort með etýlenoxíði eða gammageislun. Einkum er lögð áhersla á að halda fitusýrum roðsins eftir en talið er að virkni þeirra skapi sérstöðu vörunnar og bættan sáragróanda. Affrumað roð er um það bil einn millimetri að þykkt og byggingin ekki eins og ólík mannshúð og ætla mætti.

575

Anna Sigurðardóttir, Sigurjón Örn Stefánsson, Bergrós Kristín Jóhannesdóttir, Tómas Guðbjartsson

Hnífstunguáverki á hjarta meðhöndlaður með bráðum brjóstholsskurði á bráðamóttöku – sjúkratilfelli

Hér er lýst fertugum karlmanni sem hlaut hnífstungu í hjarta sem olli gollurshúsþröng og hjartastoppi. Gerður var brjóstholsskurður á bráðamóttöku og tókst að koma hjartanu í gang með beinu hjartahnoði og loka síðan gatinu á hjartanu. Rúmlega hálfu ári síðar er sjúklingurinn við góða heilsu.

581

Guðrún Valdimarsdóttir, Anne Richter

Straumhvörf í rannsóknum á fjölhæfum stofnfrumum og notagildi þeirra í læknavísindum

Stofnfrumur úr fósturvísum eru fjölhæfar frumur sem geta annaðhvort endurnýjast og haldist ósérhæfðar eða sérhæfst í hvaða frumugerð sem er í líkamanum. Árið 1998 tókst að einangra stofnfrumur úr fósturvísum manna og breytti það sýn manna á nýja möguleika í vefjalæknisfræði. Aðeins 8 árum síðar tókst vísindafólki að mynda svokallaðar iPS-frumur, fjölhæfar stofnfrumur sem útbúnar voru með því að endurforrita líkamsfrumur. Þetta hefur gjörbylt hugmyndum um óafturkræfi frumuþroska.

589

Jólasjúkratilfelli Læknablaðsins 2015. Miðaldra prófessor með verk í vísifingri

Prófessorinn sem kominn var af léttasta skeiði en grannur og hraustur að sjá leitaði álits geðlæknis og skurðlæknis. Hann hafði þjáðst í nokkra daga af verk í vísifingri hægri handar.

UMFJÖLLUN OG GREINAR

594
„Í samræmi við hugmyndafræði nýs svæðisskipulags“

– segir Ásdís Hlökk Theodórsdóttir forstjóri Skipulagsstofnunar um Landspítalalóðina og nágrenni

Hávar Sigurjónsson

Þétting byggðarinnar, lifandi borgarumhverfi og aukinn hlutur almenningssamgangna rímar vel við staðsetningu nýs Landspítala við Hringbraut





598
Engin heilsa án geðheilsu.

Rætt við Nönnu Briem kennslustjóra í geðlækningum og Ísafold Helgadóttur sérnámslækni

Hávar Sigurjónsson

Sérnámið er í föstum og skipulegum skorðum síðan 2003 þegar fyrsti kennslustjóri í geðlækningum var skipaður.

600
Læknar eru einfaldlega mannlegir

Hávar ræðir við nefnd um heilsu lækna sem hefur kynnt sér hvernig tekið er á þessum málum erlendis og kynnir niðurstöðurnar á Læknadögum í janúar 2016.





602
Þungunarrof á Íslandi í 80 ár. Góð reynsla en er þörf á að breyta?

Jens A. Guðmundsson, Ósk Ingvarsdóttir, Reynir Tómas Geirsson, Sóley S. Bender

Fyrir 1935 voru engar heimildir til að framkvæma slíka aðgerð og í hegningarlögum frá 1869 var lagt bann við fóstureyðingu að viðlögðum þungum refsingum.









604
Svört skýrsla um skaðleg áhrif varnarefna

– frá alþjóðasamtökum fæðingar- og kvensjúkdómalækna

Hávar Sigurjónsson

Aldrei fyrr hafa læknar tekið jafn skýra afstöðu um þessi efni og í þessari skýrslu.

609
Árshátíð Læknafélags Reykjavíkur 2016!

Arna Guðmundsdóttir, Gunnar Bjarni Ragnarsson

Gerum okkur glaðan dag í Hörpu laugardaginn 23. janúar.





ÚR PENNA STJÓRNARMANNA LÍ

593
Er tími frekjuhundsins liðinn?



Hildur Svavarsdóttir

Þegar leitað er til okkar í heilbrigðisþjónustunni er ekki verið að kaupa fjöldaframleiddan dósamat úr lúgusjoppu.

LÖGFRÆÐI 16. PISTILL

597
Ráðningarsamningur og launaviðtal



Dögg Pálsdóttir

Eitt meginmarkmið Læknafélags Íslands í kjaraviðræðum þeim sem leiddu til nýs kjarasamnings hinn 7. janúar 2015 var að stækka launatöflu lækna.

ÖLDUNGAR



606
Félagi kveður

Páll Ásmundsson

Lengi man til lítilla stunda

Vigfús Magnússon

SÉRGREIN

618
Hjartalækningar, stór sérgrein í hraðri framþróun



Þórarinn Guðnason

Óhætt er að hvetja unga lækna til að sérmennta sig í hjartalækningum, verkefnin eru næg og nýjungar og framþróun mikil.

Hver sem ástæðan er, hver sem árstíðin er

Avamys®
flútíkasónfúróat
Meðferð við einkennum ofnæmiskvefs[1]



Meðferð við einkennum ofnæmiskvefs[1]

* Notist eingöngu í nef

AVAMYS 27,5 míkrógrömm/úðaskammt nefúði, dreifa.
Glaxo Group Ltd. R01AD12. Samantekt á eiginleikum lyfs – styttur texti SPC
Innihaldslýsing: Hver úðaskammtur gefur 27,5 míkrógrömm af flútíkasónfúróati. **Ábendingar:** Avamys er ætlað til notkunar hjá fullorðnum, unglingum og börnum (6 ára og eldri). Avamys er ætlað til meðferðar við einkennum ofnæmiskvefs. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Fullorðnir og unglingar (12 ára og eldri): Ráðlagður upphafsskammtur er tveir úðaskammtar í hvora nös einu sinni á dag. Þegar fullnægjandi stjórn á einkennum hefur náðst gæti minni skammtur, einn úðaskammtur í hvora nös, nægt til viðhaldsmeðferðar. Skammturinn skal stilltur á minnsta skammtinn sem viðheldur fullnægjandi stjórn á einkennum. Börn (6 til 11 ára): Ráðlagður upphafsskammtur er einn úðaskammtur í hvora nös einu sinni á dag. 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. Til að ná hámarksárangri af meðferðinni er mælt með reglulegri notkun. Verkun hefur komið fram aðeins 8 klukkustundum eftir fyrstu notkun. Engu að síður getur þurft nokkurra daga meðferð til að ná hámarksárangri og ber að upplýsa sjúklinginn um að einkennin lagist við samfellda reglulega notkun. Tímalengd meðferðar ætti að takmarka við þann tíma sem snerting við ofnæmisvaka varir. Börn yngri en 6 ára: Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Avamys hjá börnum yngri en 6 ára. Aldraðir sjúklingar: Engin þörf er á aðlögun skammta hjá þessum hópi. Skert nýrnastarfsemi: Engin þörf er á aðlögun skammta hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi: Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi eiga hugsanlega frekar á hættu að fá altækar aukaverkanir er tengjast barksterum. Lyfjagjöf: Avamys nefúði er eingöngu til notkunar í nef. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð, og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Markaðsleyfishafi:** Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Bretland. Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími: 535-7000. Textinn var síðast samþykktur 26. mars 2015. Ath. textinn er styttur.
Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is.

Pakkning og verð (október 2015)
Avamys nefúði 27,5 mcg/sk 120 skammtar R,G 2.722kr

Heimildir: 1) samantekt á eiginleikum lyfs, www.serlyfjaskra.is

gsk vistor Hörgatúni 2, 210 Garðabæ. S: 535 7000

IS/FF/00(1d/121)a oktober 2015

http://dx.doi.org/10.17992/lbl.2015.12.52

Að höggva undan sér fæturna

Engilbert Sigurðsson

Prófessor í geðlæknisfræði og yfirlæknir læknadeild Háskóla Íslands og geðsviði Landspítala

Ritstjóri og ábyrgðarmaður *Læknablaðsins*

engilbs@landspitali.is



Starfstækifæri lækna liggja víða, innan lands og utan. Fjöldi útskrifaðra lækna skiptir í raun litlu máli; ungir læknar munu ekki velja að starfa hér á landi nema kjör og starfsumhverfi verði sambærileg við það sem tíðkast í nágrannalöndum. Í alþjóðlegum samanburði hafa innviðir heilbrigðiskerfisins á Íslandi verið vanræktir mjög lengi og þarfnast verulegrar fjárfestingar eigi heilbrigðisþjónustan að ráða við vaxandi verkefni sín á næstu árum.[1]

Nýr kjarasamningur kveikti vonir í brjóstum margra um að fleiri læknar myndu snúa aftur heim til starfa. Það hefur gengið eftir í sumum sérgreinum en alls ekki öllum og heilbrigðisþjónusta hér á landi stendur víða tæpt um þessar mundir vegna skorts á sérfræðilæknum. Þá er óásættanlegt að kostnaðarauki vegna vakta lækna á Landspítala frá og með 1. janúar 2016 í nýjum kjarasamningi sé ekki enn fjármagnaður af ríkinu nema að hálfu leyti. Samkvæmt útreikningum hagdeildar Landspítala og lækna í samninganefnd Læknafélags Íslands verður kostnaðurinn að minnsta kosti tvöfalt meiri en þær 400 milljónir sem spítalanum hefur verið úthlutað vegna þessa liðar samninganna. Nýlega mætti formaður fjárlaganefndar á opinn fund með læknum á Landspítala og fullyrti að kjarasamningurinn yrði fjármagnaður að fullu. Nú ríður á að hún standi við orð sín fyrir lok fjárlagagerðar í desemberbyrjun. Skynsamlegt væri að formaðurinn kallaði þegar eftir útreikningum samninganefndar ríkisins svo að Alþingi geti látið yfirfara þá. Önnur leið væri að biðja Ríkisendurskoðun um að fara yfir málið. Enn skeikar mörg hundruð milljónum þrátt fyrir óbilgjarna kröfu framkvæmdastjórnar Landspítala um breytingar á vaktalínum og yfirvinnu í sparnaðarskyni með tilheyrandi launalækkun lækna um næstu áramót. Ljóst er að verði fyrirsjáanleg útgjöld vegna þessarar reiknivillu ekki bætt í fjárlögum þá þarf að skerða þjónustu spítalans. Verði það ekki gert er óhjákvæmilegt að kostnaður við nauðsynlega vaktþjónustu mun leiða til rekstrarhalla.

Nýleg ákvörðun ríkissaksóknara um að kæra hjúkrunarfræðing fyrir manndráp af gáleysi er þó líklega mesta öryggisógn sjúklinga og heilbrigðisstarfsmanna hér á landi um þessar mundir. Eins og fram hefur komið í fjölmiðlum var hjúkrunarfræðingurinn að sinna störfum sínum á gjörgæslu undir gífurlegu álagi á langri aukavakt. Ákvörðunin grefur undan öryggismenningu sem hefur verið í örri þróun á spítalanum á síðustu árum. Góðar fyrirmyndir er að finna hjá flugmönnum þar sem haft er í öndvegi að greint sé frá mistökum til að unnt sé að læra af þeim og koma í veg fyrir að þau endurtaki sig.

Andstöðu lækna og heilbrigðisstarfsfólks við áform um sameiningu Ríkisspítala og Sjúkrahúss Reykjavíkur árið 1999 var mætt með loforðum um að byggt yrði yfir hinn sameinaða spítala á innan við áratug. Þannig yrði þjónusta við sjúklinga og aðstaða starfsmanna bætt í nýju húsnæði og hlutverk spítalans sem kennslu- og vísindastofnunar eflt. Nú, 15 árum síðar, bólar ekki á efndum. Á sama tíma hefur þjónustugeta íslensks heilbrigðiskerfis skerst í hlutfalli við niðurskurð og vaxandi þörf fyrir þjónustu, eins og kemur fram í nýlegri skýrslu Legatum-stofnunarinnar.[2] Í sömu skýrslu var Ísland í öðru sæti undir liðnum heilsa og heilbrigðiskerfi árið 2010 í samanburði við þjóðir heims, en hafði fallið niður í 18. sæti árið 2015. En þjóðinni fjölgar og þeim sem þurfa á mikilli heilbrigðisþjónustu að halda fjölgar enn hraðar, svo sem öldruðum og hælisleitendum.

Embætti landlæknis vann skýrslur um stöðu mála og þörf á úrbótum á lyflækningasviði og geðsviði Landspítala á síðasta ári sem sýna vel þörfina á endurbótum á húsnæði sem hægt er að nýta nú þegar til úrbóta á öryggi sjúklinga og starfsmanna.[3] En hver ber ábyrgðina þegar fagfólk skortir til að taka forfallavaktir eða þegar rúm vantar til innlagna og sjúklingar bíða klukkustundum saman eftir að komast af bráðamóttöku á legudeildir; eru það vakthafandi læknar og hjúkrunarfræðingar, millistjórnendur, framkvæmdastjórar og forstjórar Landspítala eða eru það nefndarmenn fjárlaganefndar og formenn stjórnarflokka síðustu 15 ára? Svari hver fyrir sig. Í nýlegri könnun Capacent-Gallup settu 90% svarenda úrbætur í heilbrigðismálum í fyrsta sæti.[4] Það verður spennandi að sjá hvaða stjórnmálaflokkar ná að bregðast við eindregnum óskum almennings um úrbætur nú þegar aðeins rúmt ár er til kosninga.

Á seinni hluta þessa árs hafa vonir um betri tíð dvínað hjá mörgum læknum vegna skorts á fjármögnun kjarasamninga og tafar á byggingu nýs spítala. Þrátt fyrir táknræna og gleðilega skóflustungu að nýju sjúkrahóteli Landspítala hinn 11. nóvember skortir enn á traust, öryggi og ekki síst framtíðarsýn í heilbrigðiskerfinu, eins og heilbrigðisráðherra benti sjálfur á nýlega.[5] Vel stæð þjóð með afgang á fjárlögum á ekki að sætta sig við heilbrigðiskerfi sem sífellt berst í bökkum. Helstu áskoranir ríkisstjórnarinnar í fjármálum eru svo að segja í höfn og ferðamenn flykkjast til landsins. Nýtum það til að gera betur. Formenn stjórnarflokkanna heyra vitaskuld hávært ákall almennings um úrbætur. Þess vegna hlýtur að mega treysta því að þeir styðji í verki uppbyggingu þjónustunnar. Ekki er seinna vænna eftir eyðimerkurgöngu viðvarandi hagræðingar og niðurskurðar sem spannar brátt aldarfjórðung.

Heimildir

1. visir.is/islenskt-heilbrigdiskerfi-i-fallbarattu---baetum-um-betur/article/2015151118749 - nóvember 2015.
2. vb.is/frettir/island-fellur-um-eitt-saeti-velmegnunarlistanum/122204/?fb_action_ids=10206248417946910&fb_action_types=og.recommends - nóvember 2015.
3. landlaeknir.is/um-embaettid/frettir/frett/item24656/Uttektir-a-Landspitala - nóvember 2015.
4. Capacent-Gallupkönnun kynnt á Mbl.is 14.9 2015 mbl.is/frettir/innlent/2015/09/14/heilbrigdismalin_i_fyrsta_saeti/ - nóvember 2015.
5. mbl.is/frettir/innlent/2015/09/22/engin_stefnumotun_i_heilbrigdismalum/ - nóvember 2015.

Destabilising the foundations of health and safety

Engilbert Sigurðsson
Professor of Psychiatry and Consultant Psychiatrist, University of Iceland and Landspitali University Hospital
Editor-in-Chief of The Icelandic Medical Journal

Fyrsti beini hemillinn á storkuþátt Xa til inntöku

Xarelto® rivaroxaban

Ein tafla á dag*[1]

- Varnar heilablóðfalli og segareki að lágmarki til jafns við warfarín[2]
- Sambærileg blæðingarhætta og í meðferð með warfaríni en marktækt færri innankúpublæðingar og dauðsföll vegna blæðinga[2]
- Að taka lyf einu sinni á dag við hjarta- og æðasjúkdómum
  - eykur líkur á því að lyfið sé leyst út af sjúklingi[3]
  - eykur líkur á því að sjúklingur taki lyfið[4]
  - eykur líkur á því að lyfið sé tekið á réttum tíma[4]

  samanborið við lyf sem taka þarf oftar



*sem fyrirbyggjandi meðferð gegn heilablóðfalli og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast[1]

Öryggisupplýsingar: Eins og almennt gildir um segavarnarlyf og blóðflöguhemla verður að nota rivaroxaban með varúð hjá sjúklingum með aukna blæðingarhættu.[1]
Algengar aukaverkanir (≥1/100 til <1/10): Blæðingar: Í tannholdi, margúll, flekkblæðing, blóðnasir, blóðhósti, blæðing í auga, blæðingar í húð og undirhúð, blæðing eftir aðgerðir, blæðing í meltingarvegi, blæðing í þvag- og kynfærum. Aðrar: Blóðleysi, verkir í meltingarfærum og kvið, meltingartruflanir, ógleði, harðlífi, niðurgangur, uppköst, lágur blóðþrýstingur, kláði, útbrot, verkir í útlim, sundl, höfuðverkur, skert nýrnastarfsemi, hækkun á transamínasa, sótthiti, bjúgur í útlimum, skertur almennur styrkur og orka, marmyndun, rennsli úr sárum.[1]
Ekki er mælt með notkun Xarelto hjá sjúklingum með gervihjartalokur.[1]

Heimildir: 1. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Xarelto. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883-891. 3. Bae JP et al. Am J Manag Care 2012; 18:139-146. 4. Coleman CI et al. Curr Med Res Opin 2012; 28:669-680.

BAYER

L.IS.11.2014.0086

Sérlyfjatexti á bls. 616

http://dx.doi.org/10.17992/lbl.2015.12.53

Fjárfesting í heilbrigðistækni

Helga Valfells

Framkvæmdastjóri
Nýsköpunarsjóðs
atvinnulífsins



helga@nsa.is

Í þessu tölublaði er grein um rannsóknir fyrirtækisins Kerecis sem var stofnað af teymi lækna og efnafræðinga sem höfðu bæði fagþekkingu og þor til að hugsa út fyrir kassann. Í dag er Kerecis fyrirtæki sem umbreytir fiskroði í lækningavöru. Vara Kerecis hefur fengið CE-merkingu og FDA-leyfi. Fyrirtækið hefur náð alþjóðlegri fótfestu frá Íslandi og er vara þess nú seld í Bandaríkjunum, Evrópu og Miðausturlöndum.

Fyrirtækið var stofnað utan um betri lausnir til að græða sár. Stærsti sigur félagsins er vissulega sá að Kerecis hjálpar sjúklingum víða um heim en hefur í leiðinni skapað störf, búið til gjaldeyristekjur og fjárfestar, eins og Nýsköpunarsjóður atvinnulífsins, hafa fengið ávöxtun á sitt fé.

Kerecis er lýsandi dæmi um hvers vegna þjóðfélög eiga að hvetja til fjárfestingar í nýsköpun. Fjárfesting í nýsköpun eykur hagvöxt, skapar vel launuð og spennandi störf og byggir upp útflutning. Auk þess skilar fjárfesting í nýsköpun framförum í tækni og vísindum.

Nýsköpunarsjóður atvinnulífsins var stofnaður árið 1997 til að fjárfesta í íslenskum nýsköpunarfyrirtækjum sem ætla sér að vaxa hratt á alþjóðamarkaði. Nýsköpunarsjóður er áhættufjárfestir. Þegar fjárfest er í fyrirtæki einsog Kerecis veit enginn fyrirfram hvort vöruþróun tekst og hvort það sé til markaður sem er tilbúinn að kaupa vöruna. Þekking teymisins sem stofnar fyrirtækið og góðar áætlanir hjálpa til við að stýra áhættunni og ávinningurinn verður mikill þegar vel tekst til.

Margur heldur að fjárfestingartækifærin á Íslandi felist aðallega í fyrirtækjum tengdum orku eða sjávarútvegi, og vissulega eru góð fjárfestingartækifæri innan þessara greina, en reynsla Nýsköpunarsjóðs er sú að tækifærin eru engu færri þegar kemur að heilbrigðistækni. Það er margt í íslensku umhverfi sem hefur gert það að verkum að hér verða til mörg efnileg heilbrigðistæknifyrirtæki. Menntun, mannauður, vaxandi markaður og starfandi fyrirmyndir eru allt þættir sem þurfa að vera til staðar í uppbyggilegu nýsköpunarumhverfi.

Þegar horft er til heilbrigðisgeirans virðast allir þessir þættir vera fyrir hendi. Íslenskir læknar og annað heilbrigðisstarfsfólk er með góða grunnmenntun og yfirleitt með alþjóðlega framhaldsmenntun, þannig að skilningur á mörkuðum fyrir utan Ísland er mikill. Hér á landi er starfandi kynslóð heilbrigðis- og líftæknifyrirtækja sem hefur vísað veginn og sýnt hvernig hægt er að byggja upp alþjóðleg fyrirtæki frá Íslandi. Fyrirtæki eins og Össur, Íslensk erfðagreining og Actavis hafa verið mjög örlát að deila reynslu með þeim fyrirtækjum sem feta í fótspor þeirra. Þessi fyrirmyndarfyrirtæki hafa auk þess þjálfað mikið af hæfu starfsfólki sem stofnar, fjárfestir í eða vinnur hjá nýrri kynslóð heilbrigðistæknifyrirtækja.

Alþjóðamarkaður fyrir heilbrigðistækni er í gífurlegum vexti. Heimurinn er í miðri tæknibyltingu og tækifærin í heilbrigðistækni fara sívaxandi. Það er mikill þrýstingur á heilbrigðiskerfi heimsins að gera meira fyrir minni pening. Nýjar tæknilausnir eru lykillinn að aukningu lífsgæða á hagkvæman hátt. Við hjá Nýsköpunarsjóði sjáum fjöldann allan af íslenskum heilbrigðisfyrirtækjum sem eru þátttakendur í þessari tæknibyltingu. Sem dæmi um það sem er að gerast í íslenskri heilbrigðistækni mætti nefna þrjú fyrirtæki sem eru að hefja sinn vaxtarferil.

Mint Solutions er fyrirtæki sem stofnað var af lækni, tölvunarfræðingi og viðskiptafræðingi sem voru samtímis við nám í MIT-háskólanum í Bandaríkjunum. Mint Solutions er með vöru sem nýtir hugbúnað og tölvusjón til að auka öryggi í lyfjagjöf á sjúkrahúsum. Fyrirtækið er nú með rekstur á Íslandi og í Hollandi og selur einkaleyfisvarðar vörur til hollenskra sjúkrahúsa.

Oxymap er fyrirtæki sem selur rannsóknartæki til mælinga á súrefnismettun í sjónhimnu augans. Vörur Oxymap eru seldar til rannsóknarstofnana um heim allan og fjöldinn allur af ritrýndum greinum styðja við rannsóknir Oxymap.

Að lokum má benda á fyrirtækið MentisCura sem sérhæfir sig í notkun heilarita til greiningar á miðtaugakerfissjúkdómum eins og Alzheimerssjúkdómi og athyglisbresti með ofvirkni hjá börnum (ADHD). Aðferðir félagsins miða að því að greina sjúkdóma fyrr en áður og af meira öryggi, fyrir minna fé.

Fyrirtækin sem nefnd eru í þessum pistli eiga það sameiginlegt að íslenskir læknar voru lykilmenn við stofnun þeirra. Þessi félög eru þó aðeins brot af þeim heilbrigðistæknifyrirtækjum sem eru að spretta upp í okkar nánasta umhverfi. Við hjá Nýsköpunarsjóði atvinnulífsins fylgjumst spennt með framþróun heilbrigðistæknigeirans á Íslandi. Það er einlæg von okkar að íslenskir læknar haldi áfram að hugsa út fyrir kassann og haldi áfram að þróa byltingarkenndar hugmyndir að nýjum heilbrigðistæknilausnum.

Investing in Medical Technology Start-Ups

Helga Valfells
Managing Director NSA Ventures

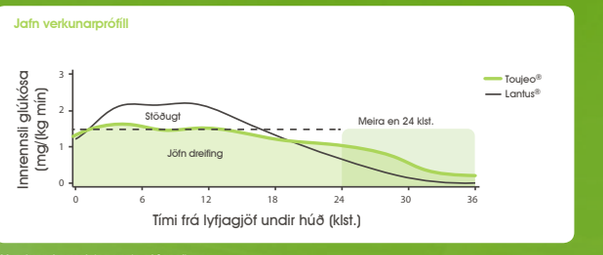
Fyrir sjúklinga með sykursýki tegund 1 og 2

Nýr valkostur

Fyrir jafnan blóðsykur[1]



Er meðferðin stöðug málamiðlun milli blóðsykursfalla og viðunandi HbA1c?[2,3]



Myndræn framsetning unnin af Sanofi

- Toujeo® hefur **jafnari verkun** en Lantus® í a.m.k. 24 klst.[1]
- Toujeo® veitir sambærilega blóðsykurstjórn og Lantus® með **minni hættu á blóðsykurföllum** hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2[1,4,5]
- **Auðveldara er að stilla** Toujeo® en Lantus® til að ná meðferðarmarkmiðum[1,3,4,5]
- Toujeo® hefur **sama langtíma öryggisprófíl** og Lantus® og er á sama verði[1,6,7,8]

IS-TOU-15-09-02

NÆSTA KYNSLÓÐ
GRUNNINSÚLÍNS
Frá framleiðendum
LANTUS®
insúlín glargín 100 einingar/ml

Sérlyfjatexti á bls. 612

1. Toujeo sérlyfjatexti 22.06.2015 kafli 5.1
2. Cooper JG, Claudi T, Thordarson HB. Behandling av type 1-diabetes I spesialisthelsetjenesten – data fra Norsk diabetesregister for voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 2257 – 61
3. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB. New Insulin Glargine 300Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015. DOI: 10.2337/dc15-0249 [Epub ahead of print 17 Juni 2015].
4. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014;37:2755–2762.
5. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014; 37:3235–3243.
6. Lantus sérlyfjatexti 29.07.2015, kafli 5.1
7. Lantus styttur sérlyfjatexti 21.09.2015
8. Toujeo styttur sérlyfjatexti 20.08.2015

Sanofi á Íslandi, Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ.
Sími: 535-7000. Netfang: sanofi@vistor.is

Toujeo®
insúlín glargín 300 einingar/ml

Affrumað roð: eðliseiginleikar sem styðja vefjaviðgerð

Skúli Magnússon[1] líffræðingur, **Baldur Tumi Baldursson**[1,2] læknir, **Hilmar Kjartansson**[1,2] læknir, **Guðný Ella Thorlacius**[3] ónæmisfræðingur, **Ívar Axelsson**[1] frumulíffræðingur, **Óttar Rolfsson**[4] lífefnafræðingur, **Pétur Henry Petersen**[3] líffræðingur, **Guðmundur Fertram Sigurjónsson**[1] efna- og verkfræðingur

ÁGRIP

Inngangur: Affrumað roð Atlantshafsþorsks (*Gadus morhua*) hefur verið notað undanfarin ár til meðhöndlunar á þrálátum sárum. Tíðni sykursýki hefur aukist mikið í heiminum en ein af afleiðingum hennar eru þrálát sár. Markmið rannsóknanna var að kanna vefjasamrýmanleika og eiginleika sem skipta máli fyrir nýtingu roðsins til viðgerðar á líkamsvef.
Efniviður og aðferðir: Bygging affrumaðs roðs var metin með smásjárskoðun. Mat á vefjasamrýmanleika græðlingsins var framkvæmd af vottaðri sérhæfðri rannsóknarstofu. Próteinhluti efnisins var kannaður með próteinrafdrætti. Seyting frumuboðanna interleukin-10 (IL-10) og IL-12p40, IL-6 og TNF-α frá einkjörnungum (*monocytes*) eða stórátfrumum (*macrophages*) í uppleystum próteinhluta efnisins var mældur með Elísu-prófi. Áhrif roðsins á nýmyndun æða *in vivo* var metin með æða- og þvagbelgshimnulíkani í hænufóstrum.
Niðurstöður: Smásjármyndir sýna að bygging affrumaðs roðs er holótt. Efnið stóðst öll vefjasamrýmanleikapróf. Við rafdrátt próteinsýnis komu í ljós prótein á stærðarbilinu 115-130 kDa sem er einkennandi fyrir bandvef. Roðið reyndist ekki hafa marktæk áhrif á seytingu IL-10, IL-12p40, IL-6 eða TNF-α frá einkjörnungum eða stórátfrumum. Græðlingurinn hefur marktæk örvandi áhrif á æðamyndun í æða- og þvagbelgshimnulíkani.
Ályktun: Niðurstöðurnar sýna að affrumað roð er skaðlaust og veldur ekki bólgusvari. Græðlingurinn inniheldur meðal annars bandvef líkt og mannshúð. Affrumað roð hefur marktæk örvandi áhrif á æðamyndun og smásjármyndir af byggingu roðsins sýna að hún sé vel til þess fallin að styðja innvöxt frumna. Samanburðarrannsókn sem hefur verið birt, tvíblind og slembiröðuð, sýndi að sár meðhöndluð með affrumuðu roði greru hraðar en sár meðhöndluð með stoðefni úr svínavef. Líklegt er að ástæða þessa bætta sáragróanda sé meðal annars vegna eiginleika roðsins sem hér er lýst.

Inngangur

[1]Kerecis ehf., [2]Landspítala, [3]læknadeild, [4]kerfislíffræðisetri Háskóla Íslands.

Árið 2014 gaf Matvæla- og lyfjastofnun Bandaríkjanna (Food and Drug Administration, FDA) íslenska nýsköpunarfyrirtækinu Kerecis markaðsleyfi til sölu á affrumuðu þorskroði ætluðu til meðhöndlunar á sárum. Markaðsleyfi á Evrópska efnahagssvæðinu fylgdi í kjölfarið, veitt af þar til bærri samevrópskri stofnun. Í ársbyrjun 2015 gaf sjúkrasamlag bandaríska heilbrigðisráðuneytisins út sérstakan endurgreiðslulykil fyrir vöruna sem settur er í gagnagrunn sjúkrasamlaga þar vestra.[1] Veiting áðurnefndra viðurkenninga er háð ströngum kröfum um öryggi og gagnsemi í klínískri notkun.

Græðlingurinn er markaðssettur undir vörumerkinu Kerecis Omega3 Wound. Um er að ræða affrumaðan fjargræðling en íslensku heitin sem hafa verið notuð fyrir mismunandi tegundir græðlinga eru:

i. samgræðlingur (*autograft*, vefur fluttur á milli staða á sama einstaklingi),
ii. mótgræðlingur (*allograft*, vefur fluttur milli einstaklinga) og
iii. fjargræðlingur (*xenograft*, vefur fluttur frá dýri).

Fyrirspurnir: Baldur Tumi Baldursson
btb@kerecis.com

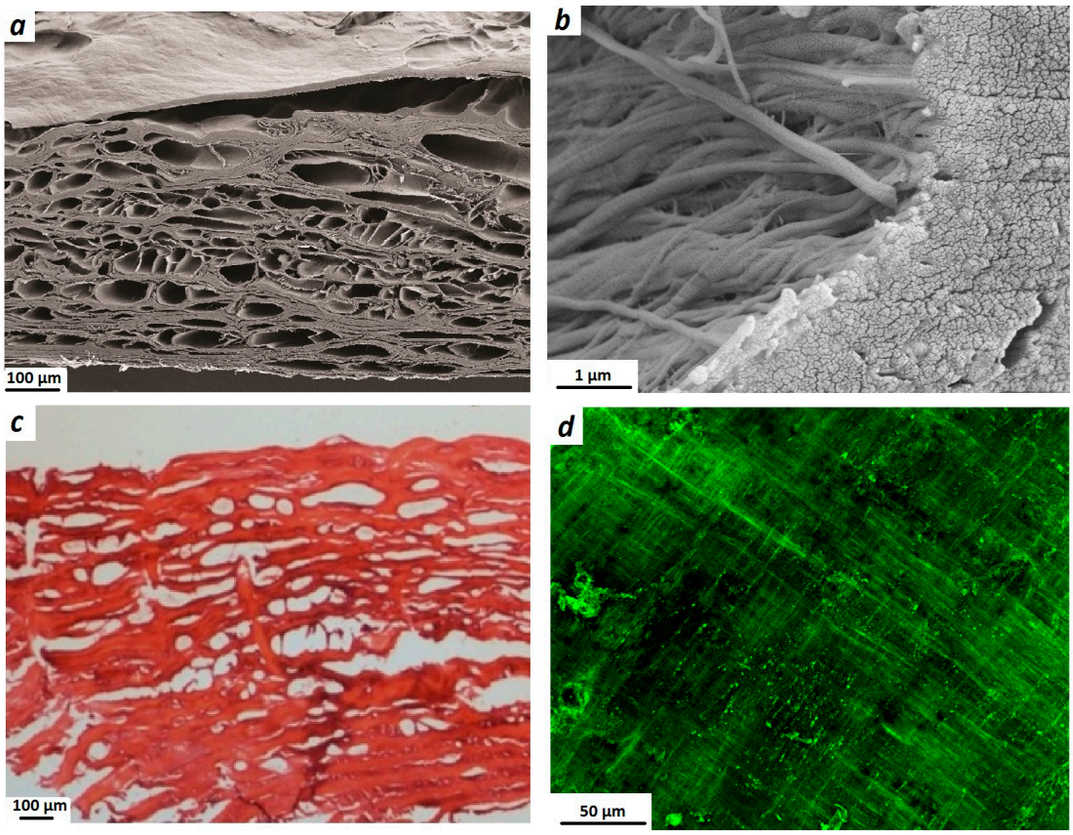
Forsendur markaðsleyfa eftirlitsaðila eru ýtarlegar prófanir til að staðfesta virkni og öryggi vörunnar. Framleiðsla þarf jafnframt að uppfylla staðla um góða framleiðsluhætti. Rannsóknir sem liggja að baki ofangreindum markaðsleyfum eru töluverðar og er ætlunin að gera grein fyrir nokkrum þeirra í þessari grein – og jafnframt að seðja fróðleiksþorsta vísindasamfélagsins um hvað felst í ofangreindum áföngum. Í ljósi umfangsmikillar rannsóknaráætlunar sem stendur yfir til að staðfesta enn frekar virkni tækninnar, er einnig mikilvægt að greiður aðgangur sé að þeim gögnum sem til eru.

Kerecis Omega3 hefur verið í notkun síðan 2010, fyrst til rannsókna og síðan til meðhöndlunar á þrálátum sárum. Tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn á 162 sárum sýndi að sár meðhöndluð með affrumuðu fiskiroði gróa fyrr en sár meðhöndluð með sambærilegum vörum úr svínaþörmum.[2] Meginmunurinn á vörunum tveimur er fituinnihaldið.[3] Talsverð hætta er á smiti milli spendýra og eru spendýra-fjargræðlingar því meðhöndlaðir með sterkum sápum til að fjarlægja sem mest af efnum sem gætu borið veirur. Eftir slíka vinnslu stendur því eftir bandvefurinn einn.[4] Þar sem ekki er talin hætta á sjúkdómasmiti milli fiska og manna er sápun miklu minni á þorskroði Kerecis og inniheldur hið affrumaða þorskroð því ekki einungis bandvef heldur einnig fitur, þar með talið fjölómettaðar fitusýrur en handrit með þessum niðurstöðum er í bígerð. Fituinnihaldið er ein af ástæðunum fyrir því að farið var að nota roðið sem sáravöru. Omega-3 fitusýrur hafa verið tengdar við bólguminnkandi áhrif[5] og einnig hamlandi áhrif á bæði bakteríur[6] og veirur.[7]

Þrálát eru þau sár sem gróa ekki þrátt fyrir að orsök þeirra hafi verið leiðrétt. Dæmi um slíkt er þegar slagæðaflæði er lagað hjá sjúklingi með æðasjúkdóm eða truflun á blóðsykri leiðrétt hjá sykursýkisjúklingi.[8] Þörf er á nýjum aðferðum til meðferðar á þrálátum sárum og því mikill áhugi á að þróa ný meðferðarúrræði. Ástæð-

Greinin barst 9. apríl 2015, samþykkt til birtingar 19. nóvember 2015.

Höfundar hafa gert grein fyrir hagsmunatengslum sínum við Kerecis.



Mynd 1 (a-b). *Rafeindasmásjármyndir af þverskurði affrumaðs roðs.* **(a)** *Í roðinu sjást rásir og göt en það er þéttara á jaðrinum. Kvarðastika er 100 µm.* **(b)** *Þræðir í roðinu eru bersýnilegir við meiri stækkun. Kvarðastika er einn µm.* **(c)** *Ljóssmásjármynd af þverskurði affrumaðs roðs eftir vefjalitun. Roðið er holótt að innan. Kvarðastika er 100 µm.* **(d)** *Mynd af yfirborðsfleti roðsins tekin með confocal-smásjá. Sjálfvirk flúrljómun var nýtt til að fá mynd af byggingu roðsins. Kjarnalitun var neikvæð. Bygging hins affrumaða roðs samanstendur af lögum af þráðum sem snúa þvert hverjir á aðra. Kvarðastika er 50 µm.*

an er, auk hækkaðs dánaraldurs, að algengi sykursýki í heiminum hefur aukist gríðarlega og er oft talað um faraldur í því sambandi.[9] Þrálát sár eru algengur fylgikvilli sykursýki, fjölmennustu aldurshóparnir eru ekki ennþá orðnir gamlir svo búist er við að slíkum fylgikvillum fjölgi. Þannig fá um 15% allra sykursýkisjúklinga einhvern tíma fótasár, en þau eru algengasta orsök aflimunar fóta.[10] Eftirspurn eftir meðhöndlunaraðferðum á þrálátum sárum hefur því aukist mikið[11] og stoðefni úr roði er ætlað að mæta þeirri eftirspurn. Hingað til hafa öll stoðefni af þessu tagi verið gerð úr spendýravef.[12] Þau eru meðal annars notuð til að meðhöndla sár, til viðgerða á kviðarholsvegg, uppbyggingar á brjóstum eftir brjóstnám og til viðgerða á heilabasti.[13] Prófanir á affrumuðu roði til meðhöndlunar á heilabasti í kindum hafa gefið góða raun.[14]

Framleiðsla affrumaða roðsins felst í því að fjarlægja varlega með söltum allar frumur roðsins þannig að sem minnst sé hreyft við náttúrulegri byggingu roðsins og efnasamsetningu. Roðið fer í gegnum staðlað framleiðsluferli sem felst í affrumun, frostþurrkun og dauðhreinsun, annaðhvort með etýlenoxíði eða gammageislun. Einkum er lögð áhersla á að halda fitusýrum roðsins eftir en talið er að virkni þeirra skapi sérstöðu vörunnar og bættan sáragróanda. Affrumaða roðið er um það bil einn millimetri að þykkt og bygging þess ekki eins og ólík mannshúð og ætla mætti.[15] Roðið samanstendur af þremur lögum eins og húð manna; yst er yfirhúð, þar fyrir neðan leðurhúð og síðan húðbeður. Leður- og húðbeðslag roðs er bandvefur sem er sterkur og jafnframt teygjanlegur.[16] Meginmunurinn á byggingu roðs og mannshúðar er að hornlag (keratínlag) er varla til staðar í yfirhúðarlagi roðsins og í roðinu er hreistur í stað hára[17] sem er fjarlægt við framleiðslu roðsins.

Eðlilegt ferli sáragróanda skiptist í fjögur stig sem skarast: storkufasa, bólgufasa, vaxtarfasa með myndun holdfyllingar og að lokum umbyggingu og myndun örvefs. Í þrálátum sárum er bólgufasinn viðvarandi. Borið saman við eðlileg sár einkennast þrálát sár af eyðingu millifrumuefnis, færri frumuskiptingum, færri vaxtarþáttum og mikilli próteinasavirkni.[18] Aukið ískrið bólgufrumna í þrálátum sárum leiðir til meiri styrks próteinasa sem brjóta niður millifrumuefni, vaxtarþætti, prótein og viðtaka, og koma þar með í veg fyrir eðlilegan sáragróanda.[19] Þegar stoðefnum úr bandvef er komið fyrir í þrálátum sárum er almennt talið að stoðefnin stuðli að endurmyndun vefja með því að tempra próteinasavirkni og styðja við vefjauppbyggingu.[20]

Markmið rannsóknanna var að kanna vefjasamrýmanleika affrumaðs þorskroðs og eiginleika sem skipta máli fyrir nýtingu þess til viðgerðar á líkamsvef.

Efniviður og aðferðir

Duftun

Affrumuðu roði (Kerecis™ Omega3 Wound, Kerecis ehf, Ísafirði) var dýft í fljótandi köfnunarefni og duftað með Mikro-Dismembrator S (Sartorius, Göttingen, Þýskalandi) í Nýsköpunarmiðstöð Íslands.

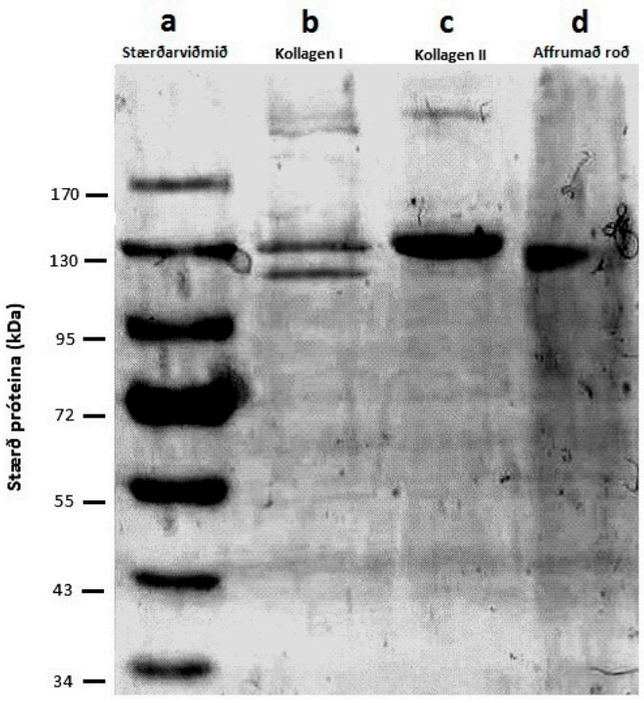
Smásjármyndir

Sýni af affrumuðu roði voru undirbúin fyrir skoðun og myndatöku með rafeindasmásjá af gerðinni Supra 25 (Leo Electron Microscopy Ltd, Cambridge) hjá Nýsköpunarmiðstöð Íslands (mynd

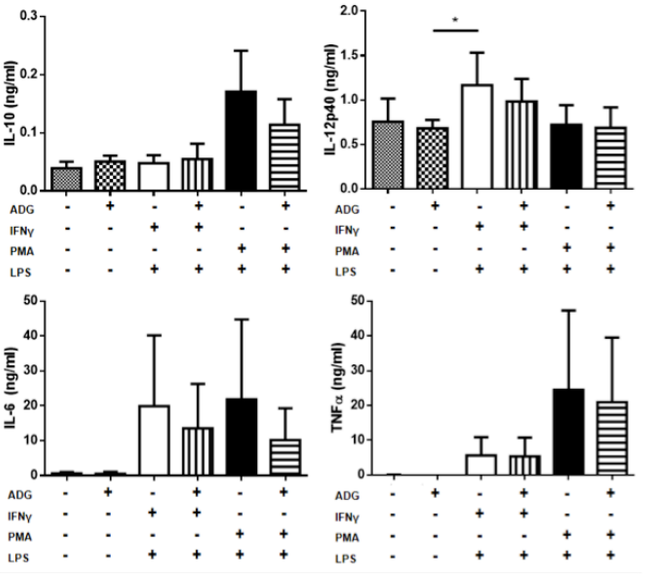
Tafla I. *Yfirlit yfir vefjasamrýmanleikapróf á roðinu. Öll próf voru framkvæmd af Toxicon fyrir utan inneitursprófið (endotoxin test) sem var framkvæmt af Isotron Laboratories.*

Heiti og stutt lýsing prófs	Tilraunalífverur	Niðurstöður
MTT-próf: MTT -(3-(4,5-ímetýlþíasól-2-ýl)-2,5-difenýltetrasólíum) ásamt affrumuðu roði var leyst í frumuæti (3 cm^2/ml) og látið út á frumurækt í 24 klukkustundir. Lifandi frumur brjóta MTT niður. Niðurbrotsafurð MTT er mæld með ljósmæli.	L929 fíbróblastar úr músum (stofn: C3H)	**Affrumað roð hafði ekki neikvæð áhrif á lifun L929 fíbróblasta:** 79% frumna voru lifandi eftir meðferð með roðinu miðað við frumur sem fengu sömu meðferð án roðs. Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-5.
MEM-próf: MEM (Minimum Essential Medium) frumuæti sem innihélt roð (3 cm^2/ml) var látið út á frumrækt sem hafði náð fullri þekju í 0, 24 eða 48 klukkustundir. Eitrunaráhrif voru metin með því að skoða form og lögun frumna.	L929 fíbróblastar einangraðir úr músum (stofn: C3H)	**Affrumað roð hafði ekki sjáanleg áhrif á lögun L929 fíbróblasta.** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-5.
Vökvi í æð (systemic toxicity test): Roð (30 cm^2) var leyst upp í vökva og gefið í æð (2 ml/min, ~≤50 ml/kg) músa. Mýsnar voru vigtaðar áður en að þær fengu vökva í æð og aftur eftir 24, 48 og 72 klukkustundir.	Albínóamýs, Sviss	**Affrumað roð gefið í æð músa reyndist ekki eitrað.** Allar mýs þyngdust eðlilega og engin sjáanleg merki um eitrunaráhrif. Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-5.
Ígræðsla í vöðva: Ræmum (1X10 mm) af roði var komið fyrir á vöðvum (paravertebral) músa. Mýsnar voru látnar bera ígrædda roðið í eina viku. Áhrif voru metin með því að skoða vefjasýni í ljóssmásjá.	Albínóamýs, Sviss	**Affrumað roð grætt í vöðva músa olli ekki eitrunaráhrifum. Það olli hins vegar vægu bólgusvari miðað við neikvætt viðmið.** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-5.
Sótthitapróf (pyrogenicity test): Roð uppleyst í vökva (3 cm^2/ml) var gefið í æð (~≤10 ml/kg) á kanínum. Líkamshiti kanínanna var mældur rétt áður en þær voru sprautaðar og síðan með 30 mínútna millibili í þrjár klukkustundir eftir sprautun.	Hvítar kanínur, Nýja-Sjáland	**Affrumað roð gefið í æð olli ekki sótthita í kanínum.** Líkamshiti hækkaði ekki umfram 0,5°C í neinni kanínu. Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-11.
Inneitурspróf (endotoxin test): Roð (21 cm^2) var sett í 200 ml af vatni í 15 mínútur við 37°C. Magn inneiturs (EU/ml) var síðan mælt í flotinu sem roðið var í.		**Magn inneiturs í affrumuðu roði mældist innan viðmiðunarstaðla.** Viðmiðunarstaðlarnir miðað við að ekki sé meira af inneitri en 20 EU/prófefni.
Prófun á ertingu húðar (irritation test): Roði (6,25 cm^2) var komið fyrir á húð í fjórar klukkustundir. Svæði húðar þar sem roðið var lagt á var skoðað 1, 24, 48 og 72 klukkustundum eftir að roðið var fjarlægt.	Hvítar kanínur, Nýja-Sjáland	**Affrumað roð veldur ekki bólgusvari í húð kanína.** Húð sem bar roð sýndi engin merki um roða eða bjúg eftir 72 klukkustundir. Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-10.
Buehler-próf á næmi húðar (Buehler sensitization test): Roði (6,25 cm^2) var komið fyrir á húð í 6 klukkustundir. Svæði húðar sem var í snertingu við roðið var skoðað 24 og 48 klukkustundum eftir að roðið hafði verið fjarlægt.	Albínóanaggrísir	**Affrumað roð olli ekki aukningu í næmi húðar naggrísa miðað við viðmiðunarstaðla.** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-10.
Ames-stökkbreytingarpróf: Bakteríustofnarnir sem notaðir voru búa yfir stökkbreytingum sem valda því að þeir geta ekki myndað histidín eða tryptofan. Bakteríustofnunum var komið fyrir í æti sem er snautt af fyrrnefndum amínósýrum með eða án roðs (3 cm^2/ml) og sáð á skálar. Skálar voru geymdar við 37±1°C í um 70 klukkustundir og eftir það voru bakteríuþyrpingar á skálunum taldar.	*Salmonella typhimurium* og *Escherichia coli*	**Affrumað roð leiddi ekki til marktækrar aukningar á tíðni stökkbreytinga (p≤0,05).** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-3.
Litningafrávikspróf: Roð var leyst í frumuæti (3 cm^2/ml) og hellt út á frumurækt, eftir þrjár klukkustundir var roðið fjarlægt. Frumum var síðan leyft að vaxa í nýju frumuæti án roðs í 24 klukkustundir til viðbótar. Að lokum voru frumur litaðar með Giemsa-lit sem binst litningum.	Frumur úr eggjastokk hamsturs, Kína (*chinese hamster ovary cells*)	**Affrumað roð olli ekki sjáanlegri breytingu á lögun litninga miðað við neikvætt viðmið.** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-12.
Örkjarnapróf (micronucleus assay). Vökva með roði (3 cm^2/ml) var sprautað (~≤20 ml/kg) í kviðarhol músa. Músunum var fórnað eftir 24 klukkustundir og sneiðar úr beinmerg skoðaðar í smásjá.	Rauðkorn úr albínóamúsum, Sviss	**Affrumað roð olli ekki marktækri aukningu á smákjörnóttum rauðkornum, (p≤0,05).** Metið samkvæmt ISO-reglugerð númer 10993-3.
Langtíma eitrunarpróf (subchronic toxicity test). Roðið (10 cm^2) var grætt undir húð á rottum (n=20). Eftir 90 daga var rottunum sem fengu roð fórnað ásamt viðmiðunarhóp (n=20) sem fékk enga meðferð. Eitrunaráhrif voru metin með smásjárskoðun, þyngdarmælingum og blóðfræði.	Albínóarottur	**Affrumað roð grætt undir húð olli ekki marktækum eitrunaráhrifum miðað við viðmiðunarhóp (p≤0,05).** Metið samkvæmt ISO reglugerð númer 10993-11.

1a-b). Fyrir myndatöku með ljóssmásjá af gerðinni Leica DMIRB (Kerfislíffræðisetur, Háskóli Íslands) voru sýni af roðinu fest með 10% formalíni og síðan lituð með hematoxýlíni og eosíni undir stöðluðum aðstæðum hjá Vefjarannsóknarstofunni í Reykjavík (mynd 1c). Fyrir myndatöku með confocal-smásjá af gerðinni Olympus FV1200 (Lífvísindasetri Háskóla Íslands) voru sýni af roðinu fest í 10% formalíni. Ekki þurfti að lita roðið fyrir skoðun með confocal-smásjá þar sem roðið gefur frá sér sjálfvirka flúr-



Mynd 2. *Próteinrafdráttur á póliakrýlamíðgeli.* **(a)** *Stærðarviðmið.* **(b)** *Kollagen I.* **(c)** *Kollagen II.* **(d)** *Rafdráttarróf affrumaða roðsins einkennist af veiku bandi á bilinu 130-115 kDa.* **(b-d)** *Aðalpróteinband roðsins er á stærðarbilinu 130-115 kDa og skarast við kollagen I og að hluta til kollagen II (n=3).*



Mynd 3. *IL-6, IL-10, IL-12 og TNF-α voru mæld í floti einkjörnunga eða stórátfrumna með Elísuprófi. THP-1 frumur voru ýmist ómeðhöndlaðar (48 klst., neikvætt viðmið, gráar súlur), ræktaðar með affrumuðu roði án örvunar (48 klst.), for-örvaðar með IFNγ (3 klst.) og svo örvaðar með LPS (48 klst., jákvætt viðmið, hvítar súlur) eða örvaðar með IFNγ og LPS auk stoðefnis. Einnig voru THP-1 frumurnar þroskaðar yfir í stórátfrumur með formeðhöndlun með PMA (48 klst.) auk örvunar með LPS (48 klst., svartar súlur) með og án roðs. Enginn marktækur munur var á seytingu frumuboðanna milli meðferðarhóps og viðmiðunarhóps fyrir hverja rækt fyrir sig. Skekkjumörkin sýna staðalskekkju meðaltala 6 tilrauna (n = 6). *(p≤0,05)*

ljómun við vissar bylgjulengdir, í þessu tilviki var roðið örvað með 488 nm ljósi (mynd 1d). Kjarnalitun (NucBlue, Life technologies) var neikvæð.

Vefjasamrýmanleiki

Ýmis próf á lífsamrýmanleika roðsins voru framkvæmd af vottuðum rannsóknarstofum sérhæfðum í slíkum rannsóknum (Toxikon, Massachusetts, Bandaríkjunum og Isotron Laboratories, Tullamore, Írlandi). Vefjasamrýmanleikapróf eru eitt af fjölmörgum skilyrðum eftirlitsstofnana fyrir markaðsleyfum. Öll próf á græðlingnum voru framkvæmd samkvæmt stöðlum Alþjóðlegu staðlasamtakanna (International Organization for Standardization, ISO) (tafla I).

Rafdráttur á pólýakrílamíðgeli

Til þess að greina bandvefsgerð roðsins var duftuðu roði blandað við glúkósastuðpúðalausn (0,2 M Tris, 0,4 M NaCl, 0,4 M $CaCl_2$ og 1 M glúkósi). Kollagenlausnir (Sigma-Aldrich, Missouri, Bandaríkjunum) ásamt próteinkvarða (*protein ladder*) (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, Bandaríkjunum) voru notaðar sem stærðarviðmið. Kollagenlausnirnar innihéldu annaðhvort kollagen I, einangrað úr rottuhala, eða kollagen II, einangrað úr hænubrjóski. Öllum sýnum var blandað saman við hleðslulausn (*loading buffer*) (62,5 mM Tris-HCl, 2% SDS, 10% glýseról, 5% 2-betamerkaftóetanól og 0,01% blátt brómófenól) í hlutföllunum 1:1 áður en þeim var hlaðið á 15% pólýakrílamíðgel og þau rafdregin. Sýni voru rafdregin við 4°C og 70 volt í rúmar 120 mínútur (mynd 2).

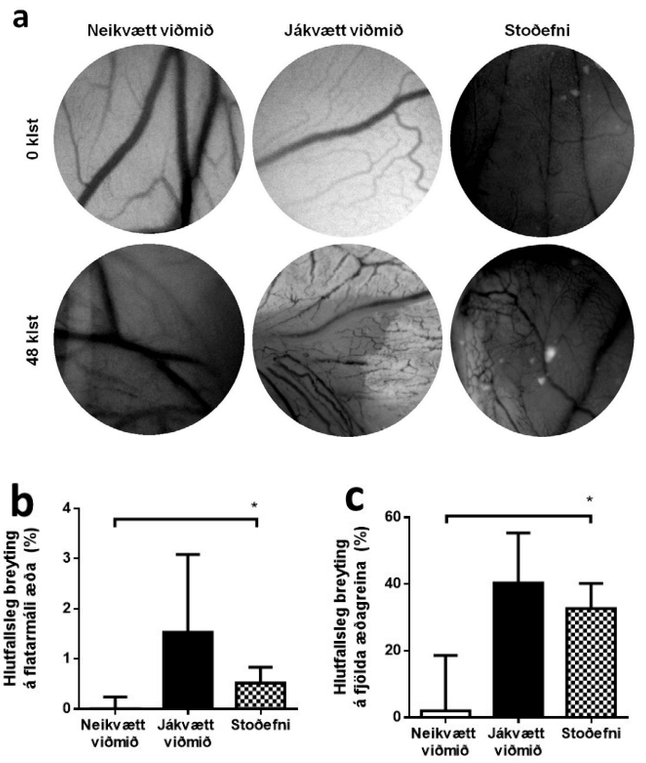
Bólguvakapróf

Einkjörnungafrumulína af gerð THP-1 var keypt frá DSMZ, Leibnitz, Þýskalandi. THP-1 frumurnar voru ræktaðar í RPMI-1640 frumuæti ásamt eftirfarandi íbætiefnum (Thermo Fischer Scientific): pensillíni (100 U/mL) og streptómýsíni (100 µg/mL) og hitaóvirkjuðu kálfasermi (10%). Einkjörnungum var sáð með þéttleikanum 5x105 frumur/cm2 í 24-holu bakka og ræktaðar í frumuræktarskáp við 90% raka, 5% koltvíoxíð og 37°C. Frumur fengu þrjár mismunandi meðferðir (mynd 3) með eða án roðs: enga örvun, interferón gamma (IFNγ) (100 U/mL) og lípópólýsakkaríð (LPS) (0,75 µg/mL) (Sigma-Aldrich), eða forból-12-mýristat-13-asetat (PMA) (50 ng/mL) (Calbiochem, Darmstadt, Þýskalandi) ásamt LPS (0,75 µg/mL). Einkjörnungar sem voru örvaðar fengu fyrst IFNγ í þrjár klukkustundir og síðan hringskífu (1 cm2) af roði ásamt LPS í 48 klukkustundir til viðbótar. Til að virkja einkjörnunga yfir í stórátfrumur fengu þær fyrst PMA í 48 klukkustundir. Stórátfrumurnar voru síðan örvaðar með LPS í 48 klukkustundir, með eða án hringskífu (1 cm2 = 0,024 g) af roði.21 Að lokum var lífvænleiki frumuræktа metinn með XTT (2,3-bis-(2-metoxý-4-nítró-5-súlfófenýl)-2H-tetrasólíum-5-karbóxanilíð) prófi (Biotium, Kaliforníu, Bandaríkjunum). Floti af frumuræktum var safnað og styrkur Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-alfa (TNFα) og Interleukin-12 (IL-12p40) mælt með Elísu-

prófi (R&D Systems, Minneapolis, Bandaríkjunum). Munur milli meðhöndlunar með roði og án var metinn með stúdents-T prófi og marktækur munur táknaður með *: p≤0,05.

Æða- og himnuþvagbelgspróf in vivo

Til að meta áhrif græðlingsins á æðamyndun *in vivo* var notað æða- og þvagbelgshimnupróf í hænufóstri (chick chorioallantoic membrane assay, chick CAM).[22] Frjó hænuegg voru geymd í 7 daga í hitaskáp og prófefnum komið fyrir á mælisvæði sem var skilgreint með plastskífu fyrir innan gat á skurninni. Öll prófefni sem sett voru á æða- og þvagbelgshimnuna voru fyrst sæfð með 96% etanóli, sem innihélt einnig hýdrókortisón (2,5 mg/mL) (Sigma-Aldrich) síðan leyft að þorna. Filterpappírsskífur (Sigma-Aldrich) vættar með VEGF (1 µg/mL) (Thermo Fischer Scientific) í afjónuðu vatni voru notaðar sem jákvætt viðmið, skífur vættar með afjónuðu vatni sem neikvætt. Roðið var einnig vætt í afjónuðu vatni áður en það var sett á æða-og þvagbelgshimnuna. Myndir voru teknar með með víðsjá (Leica MZ7,5, Mayer Instruments, Houston, Bandaríkjunum) fyrir og eftir að prófefni voru sett á mælisvæði æða- og þvagbelgshimnunnar. Eftir 48 klukkustundir í hitaskáp voru eggin tekin út og prófefnin tekin af æða- og þvagbelgshimnunni. Teknar voru myndir af mælisvæðinu sem prófefnin voru í snertingu við (mynd 4a). Breyting á æðamyndun fyrir og eftir ísetningu prófefna var metin, annars vegar með því að telja æðagreinar innan tiltekins stærðarbils (mynd 4b) og hins vegar með því að meta hlutfallslega breytingu á flatarmáli æða (mynd 4c). ImageJ var notað til skerpa myndirnar til þess að auðvelda greinatalningu á æðum og meta hlutfall flatarmáls æða á æða- og þvagbelgshimnunni.



Mynd 4. *Æða- og þvagbelgshimnupróf. Hænufóstur voru meðhöndluð með hýdrókortisóni og einu af eftirfarandi prófefnum (hringskífur, 6 mm í þvermál): filterpappírskífu vættri í afjónuðu vatni (neikvætt viðmið), filterpappírsskífu vættri með 1 µg/mL af VEGF (Jákvætt viðmið), affrumuðu roði vættu í afjónuðu vatni.* **(a)** *Í efri röðinni sjást myndir af svæðinu á æða- og þvagbelgshimnunni þar sem sýnin voru lögð á í upphafi. Í neðri röðinni er mynd af sama svæði á æða- og þvagbelgshimnunni eftir að sýnin höfðu verið fjarlægð eftir 48 klukkustundir.* **(b)** *Súlurnar sýna hlutfallslega breytingu á fjölda æðagreina eftir 48 klukkustundir. Einhliða fervikagreinin gaf til kynna að það sé annars vegar marktækur munur á milli roðsins og neikvæða viðmiðsins og hins vegar á milli jákvæða viðmiðsins og neikvæða viðmiðsins, einkennt með * (p≤0,05). Skekkjumörkin sýna staðalskekkju meðaltala (n=3).* **(c)** *Súlurnar sýna hlutfallslega breytingu á flatarmáli æða eftir 48 klukkustundir. Skekkjumörkin sýna staðalskekkju meðaltala (n=3). Einhliða fervikagreining gaf til kynna að það sé marktækur munur á milli neikvæða viðmiðsins og roðsins, einkennt með *(p≤0,05).*

Niðurstöður

Bygging græðlingsins opin og trefjótt

Til að greina byggingu affrumaða roðsins og athuga hvernig hún hentar fyrir innvöxt frumna var stuðst við þrjár mismunandi myndgreiningaraðferðir: rafeindasmásjá, ljóssmásjá og confocal-smásjá. Rafeinda- og ljóssmásjármyndir af þverskurði roðsins sýna að það er holótt en við jaðarinn er efnið þéttast (mynd 1a-c). Engar frumur sjást á myndum teknum með rafeindasmásjá (mynd 1a-b) og engir kjarnar sjást í ljóssmásjá, sem gefur til kynna að allar frumur hafi verið fjarlægðar úr roðinu (mynd 1c). Mynd tekin með confocal-smásjá sýnir að roðið virðist vera byggt upp af þráðum sem snúa hornrétt hverjir á aðra svipað og í ofnu klæði (mynd 1d). Allar aðferðir við myndgreiningu voru framkvæmdar að minnsta kosti þrisvar (n=3).

Græðlingurinn er skaðlaus

Eftirfarandi próf á vefjasamrýmanleika græðlingsins voru framkvæmd af óháðum aðilum undir stöðluðum aðstæðum (tafla I): 3-(4,5-ímetýlþíasól-2-ýl)-2,5-dífenýltetrasólíum-próf (MTT) gaf til kynna að roðið hefði ekki marktæk áhrif á lifun frumna (MTT-próf, tafla I). Niðurstöður minimum essential medium-prófs (MEM) gaf til kynna að roðið hefði ekki sjáanleg áhrif á lögun frumna (MEM-próf, tafla I). Þegar roðið var grætt í kanínuvöðva greindust engin sjáanleg eitrunaráhrif en merki um vægt bólgusvar greindist í upphafi (ígræðsla í vöðva, tafla I). Roðið hafði ekki áhrif á bólgusvar í húð kanína (prófun á ertingu húðar, tafla I) og framkallaði ekki ofnæmisviðbrögð í húð naggrísa (Buehler-próf, tafla I). Magn inneiturs (*endotoxin*) í roðinu var mælt og reyndist vera innan viðmiðunarmarka (inneitурspróf, tafla I). Uppleyst roð sem gefið var í æð á tilraunadýrum reyndist hvorki vera eitrað í músum (vökvi í æð, tafla I) né kanínum (sótthitapróf, tafla I). Hvað krabbameinsvaldandi áhrif varðar hafði roðið ekki marktæk (p≤0,05) áhrif á tíðni stökkbreytinga í bakteríum (Ames-próf, tafla I) og ekki sjáanleg áhrif á form litninga í frumuræktun (litningafrávikspróf, tafla I). Roðið hafði heldur ekki marktæk (p≤0,05) áhrif á aukningu örkjarna við mergfrumuskiptingar í músum (örkjarnapróf, tafla I). Engin eitrunaráhrif mældust þegar roðið var sett undir húð á rottum í 90 daga (subchronic toxicity próf, tafla I). Niðurstöður vefjasamrýmanleikaprófanna sýna að græðlingurinn er skaðlaus.

Græðlingurinn inniheldur kollagen I

Kollagen II er samsett úr þremur α1 (130 kDa) peptíðkeðjum, kollagen I er samsett úr tveimur α1 peptíðkeðjum og einni α2 (115

kDa) peptíðkeðju[23] og eru rafdráttarróf kollagens I og kollagens II í samræmi við það. Rafdráttur á roði sýnir dauft band í kringum stærðarbilið 115-130 kDa sem talið er að svari til α1 og α2 undireininga kollagens I (n=3) (mynd 2).

Græðlingurinn hafði ekki marktæk áhrif á seytingu bólguvaka

Engin marktæk breyting varð á seytingu IL-10, IL-12p40, IL-6 eða TNF-α milli eftirtalinna para af hópum: einkjörnunga sem fengu roð eða enga meðferð (mynd 3a), einkjörnunga sem fengu roð ásamt örvun með LPS eða enga meðferð (mynd 3b), stórátfrumna sem fengu roð ásamt örvun með LPS eða enga meðferð (mynd 3c). Affrumað roð hafði auk þess engin marktæk áhrif á lífvænleika stórátfrumna miðað við niðurstöður XTT-prófs (sjá viðauka á heimasíðu blaðsins).

Græðlingurinn hafði marktæk áhrif á æðamyndun

Marktæk aukning var á fjölda æðagreina á æða-og þvagbelgshimnum kjúklingafóstra sem fengu roð ($p \leq 0,01$) (mynd 4a-b) og einnig á flatarmáli æða á æða- og þvagbelgshimnunni sem var í snertingu við roð ($p \leq 0,01$) (mynd 4a og 5c).

Umræða

Markmið verkefnisins var að athuga hvort affrumað roð er öruggt fyrir klíníska notkun og athuga nánar eðliseiginleika roðsins sem eru taldir skipta máli fyrir vefjaviðgerðir. Bygging og próteinsamsetning roðsins var metin með smásjárskoðunum og próteinrafdrætti. Áhrif roðsins á bólgusvar frumna var athuguð með *in vitro* tilraunum og áhrif á æðamyndun með *in vivo* líkani.

Smásjárskoðun. Græðlingurinn var skoðaður með þremur mismunandi myndgreiningaraðferðum (myndir 1a-d) og gefa þær allar til kynna að engar frumur sé að finna í roðinu. Þessar myndir staðfesta að affrumunarfasi framleiðslunnar á roðinu hefur tilætlaða verkan. Í vefjalitun binst eosín próteinunum ósértækt (mynd 1c). Á myndum af roðinu með confocal-smásjá sjást bandvefsþræðir sem raðast hornrétt hverjir á aðra. Roðsýnið var örvað með 488 nm ljósi í confocal-smásjánni og gaf við það frá sér ljós á bilinu 505-525 nm (mynd 1d). Millifrumuefni gefur frá sér sjálfvirka flúrljómun sem kemur aðallega frá elastíni og kollageni.[24] Á rafeindasmásjármyndunum má sjá hólfaskiptinguna í efninu og smásæja byggingu þess (mynd 1a-b). Þræðirnir í roðinu minna á byggingu kollagenþráða (mynd 1b og 1d). Hólfaskiptingin vakti vonir um að roðið gæti myndað hagstæðan grundvöll fyrir innvöxt og bólfestu fyrir frumur líkamans (mynd 1a-c).

Próteinrafdráttur. Rafdráttarrófi roðsins svipar til rafdráttarrófs kollagens I sem er algengasta gerð kollagens í húð manna.[25] Ef roðið innihéldi aðallega kollagen II væri þess að vænta að sjá band við stærðarbilið 130 kDa þar sem kollagen II er samsett úr þremur α1 peptíðkeðjum.[26] Önnur ástæða þess að kollagen II er ekki talið vera til staðar í roðinu er að anti-kollagen II mótefni mælast ekki í sermi músa sem voru bólusettar með uppleystu roði.[27]

Vefjasamræmanleiki. Niðurstöður prófana á eitrunaráhrifum roðsins sem framkvæmdar voru af vottuðum og þar til bærum rannsóknarstofum sýna að roðið er skaðlaust (tafla I). Kerfi þeirra stofnanna sem veita markaðsleyfi fyrir lækningavörur byggja á sérstökum ISO-stöðlum um vefjasamræmanleika og skilgreina þeir aðferðir sem sýna með óyggjandi hætti fram á skaðleysi. Í töflu I eru ýmsum vefjasamrýmanleikaprófum lýst, allt frá einföldum prófunum þar sem efnið er leyst upp og penslað á húð dýra, í rannsóknir á litningum og músamerg. Niðurstaðan er sú að affrumað roð er skaðlaust. Þessi grein fjallar um notkun roðsins á rofna húð en til þess að uppfylla reglugerðarákvæði um notkun í ígræðslur þarf að framkvæma fleiri vefjasamrýmanleikapróf. Meðal annars svokallað *subchronic toxicity test* próf sem sýndi ekki fram á eitrunaráhrif (tafla I).

Bólguvakapróf. Óeðlilega hár styrkur bólguboðefna er meðal þess sem einkennir þrálátt sáraástand.[28] Það er því mikilvægt að lækningavörur ætlaðar til meðhöndlunar á þrálátum sárum örvi ekki bólgusvar. Engin marktæk áhrif á bólgusvar greindust þegar roðið var sett í tæri við kanínuhúð (tafla I) og niðurstöður Elísuprófs á seytingu frumuboða bendir til þess að roðið hafi ekki teljandi áhrif á bólgusvar í einkjörnungum né stórátfrumum (mynd 3a-c). Vægt bólgusvar sem sást þegar roðið var grætt við vöðva kanína (tafla I) á fyrstu vikum ígræðslu er eðlilegt þegar um framandi hlut er að ræða og í samræmi við það sem áður hefur verið lýst við ígræðslu hliðstæðra stoðefna í vöðva.[29]

Æðamyndun. Nýmyndun æða er nauðsynleg til að byggja upp nýjan vef í sárum[30] og því er æskilegt að græðlingur stuðli að eða hindri ekki nýmyndun æða. Roðið hafði marktæk örvandi áhrif á æðamyndun í hænufóstri (mynd 4a-c). Óljóst er hvort þessi eiginleiki roðsins til að örva æðamyndun sé tilkominn vegna æðavaxtarþátta eða fólginn í byggingu roðsins. Mögulegt er að þessi virkni sé ástæða þess að sár meðhöndluð með affrumuðu þorskroði lokast fyrr en sár meðhöndluð með affrumuðum svínaþörmum eins og áður var nefnt.

Lokaorð

Affrumaða þorskroðið gæti búið yfir fleiri ókönnuðum eiginleikum sem stuðla að sáragróanda og þá sérstaklega eiginleikum sem tengjast fituinnihaldi efnisins. Vegna sjúkdómasmithættu[31] þarf að nota harkalegri aðferðir til að affruma samkeppnisvörur úr spendýravef, sem veldur því að fiturnar eru fjarlægðar úr vefnum.[32] Þekkt er að þurrvigt roðs úr Atlantshafsþorskinum samanstendur aðallega af próteinum og fitu.[33] Fituinnihald hins affrumaða roðs hefur verið staðfest og er unnið að birtingu þeirra gagna. Omega-3 fitusýrur eru taldar geta temprað óeðlilegt bólguástand í þrálátum sárum[34] og gætu því verið mikilvægar fyrir eiginleika roðsins til að örva sáragróanda.

Á heildina litið sýna niðurstöðurnar sem hér hafa verið til umfjöllunar að affrumað roð er skaðlaust, vel vefjasamrýmanlegt og býr yfir eiginleikum sem styðja vefjaviðgerð. Framtíðarrannsóknir á roðinu felast meðal annars í því að efnagreina hið affrumaða roð, og þá aðallega fituinnihald. Einnig standa yfir samanburðarrannsóknir við samkeppnisvörur á markaði sem allar eru unnar úr spendýrum. Ýmis rannsóknarverkefni á affrumuðu roði eru nú í bígerð, bæði grunn- og klínískar rannsóknir. Þessar rannsóknir munu varpa betra ljósi á eiginleika roðsins fyrir enduruppbyggingu líkamsvefja.

Heimildir

1. accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K132343.pdf - febrúar 2015.
2. Baldursson BT, Kjartansson H, Konradsdottir F, Gudnason P, Sigurjonsson GF, Lund SH. Healing rate and autoimmune safety of full-thickness wounds treated with fish skin acellular dermal matrix versus porcine small-intestine submucosa: a noninferiority study. Int J Low Extrem Wounds 2015; 14: 37-41.
3. Chang J, DeLillo NJ, Khan M, Nacinovich MR. Review of small intestine submucosa extracellular matrix technology in multiple difficult-to-treat wound types. Wounds Compend Clin Res Pract 2013; 25: 113-20.
4. Hodde J, Hiles M. Virus safety of a porcine-derived medical device: evaluation of a viral inactivation method. Biotechnol Bioeng 2002; 79: 211-6.
5. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochim Biophys Acta 2015; 1851: 469-84.
6. Mil-Homens D, Bernardes N, Fialho AM. The antibacterial properties of docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen Burkholderia cenocepacia. FEMS Microbiol Lett 2012; 328: 61-9.
7. Imai Y. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. Biochim Biophys Acta 2015; 1851: 496-502.
8. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess Winch Engl 2000; 4: 1-237.
9. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012; 19: 93-6.
10. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. Am J Surg 1998; 176: 5S-10S.
11. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc 2009; 17: 763-71.
12. Iorio ML, Shuck J, Attinger CE. Wound healing in the upper and lower extremities: a systematic review on the use of acellular dermal matrices. Plast Reconstr Surg 2012; 130: 232S-41S.
13. Badylak SF. Decellularized allogeneic and xenogeneic tissue as a bioscaffold for regenerative medicine: factors that influence the host response. Ann Biomed Eng 2014; 42: 1517-27.
14. Kjartansson H, Olafsson IH, Karason S, Thorisson H, Baldursson BT, Gunnarsson E, et al. Use of Acellular Fish Skin for Dura Repair in an Ovine Model: A Pilot Study. Open J Mod Neurosurg 2015; 5: 124-36.
15. Rakers S, Gebert M, Uppalapati S, Meyer W, Maderson P, Sell AF, et al. "Fish matters": the relevance of fish skin biology to investigative dermatology. Exp Dermatol 2010; 19: 313-24.
16. Hawkes JW. The structure of fish skin. I. General organization. Cell Tissue Res 1974; 149: 147-58.
17. Rakers S, Niklasson L, Steinhagen D, Kruse C, Schauber J, Sundell K, et al. Antimicrobial peptides (AMPs) from fish epidermis: perspectives for investigative dermatology. J Invest Dermatol 2013; 133: 1140-9.
18. Rayment EA, Upton Z. Finding the culprit: a review of the influences of proteases on the chronic wound environment. Int J Low Extrem Wounds 2009; 8: 19-27.
19. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, Harding K, Schultz G. MMps Made Easy. Wounds Int 2009; 1: 1-6.
20. Harding K, Kirsner R, Lee D, Mulder G, Serena T. International consensus: Acellular matrices for the treatment of wounds. An expert working group review. Wounds International, London 2010.
21. Olafsdottir A, Thorlacius GE, Omarsdottir S, Olafsdottir ES, Vikingsson A, Freysdottir J, et al. A heteroglycan from the cyanobacterium Nostoc commune modulates LPS-induced inflammatory cytokine secretion by THP-1 monocytes through phosphorylation of ERK1/2 and Akt. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm 2014; 21: 1451-7.
22. Storgard C, Mikolon D, Stupack DG. Angiogenesis assays in the chick CAM. Methods Mol Biol Clifton NJ 2005; 294: 123-36.
23. Kafienah W, Buttle DJ, Burnett D, Hollander AP. Cleavage of native type I collagen by human neutrophil elastase. Biochem J 1998; 330 (Pt 2): 897-902.
24. Monici M. Cell and tissue autofluorescence research and diagnostic applications. Biotechnol Annu Rev 2005; 11: 227-56.
25. Epstein EHJ. (Alpha1(3))3 human skin collagen. Release by pepsin digestion and preponderance in fetal life. J Biol Chem 1974; 49: 3225-31.
26. Cheah KS, Stoker NG, Griffin JR, Grosveld FG, Solomon E. Identification and characterization of the human type II collagen gene (COL2A1). Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 2555-9.
27. 26th Annual Meeting of the Wound Healing Society: SAWC-Spring/WHS Joint Meeting Sept 26–28, 2015. Wound Repair Regen 2015; 23: A49-53.
28. Pradhan L, Cai X, Wu S, Andersen ND, Martin M, Malek J, et al. Gene expression of pro-inflammatory cytokines and neuropeptides in diabetic wound healing. J Surg Res 2011; 167: 336-42.
29. Turner NJ, Badylak SF. Biologic scaffolds for musculotendinous tissue repair. Eur Cell Mater 2013; 25: 130-43.
30. Li J, Zhang Y-P, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. Microsc Res Tech 2003; 60: 107-14.
31. Medical devices containing materials derived from animal sources (except for in vitro diagnostic devices), guidance for FDA reviewers and industry; availability--FDA. Notice. Fed Regist 1998; 63: 60009-10.
32. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. Biomaterials 2011; 32: 3233-43.
33. Bechtel PJ. Properties of Different Fish Processing By-Products from Pollock, Cod and Salmon. J Food Process Preserv 2003; 27: 101-16.
34. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc 2011; 19: 189-200.

ENGLISH SUMMARY

Decellularized fish skin: characteristics that support tissue repair

Skuli Magnusson[1], Baldur Tumi Baldursson[1,2], Hilmar Kjartansson[1,2], Gudny Ella Thorlacius[3], Ivar Axelsson[1], Ottar Rolfsson[4], Petur Henry Petersen[3], Gudmundur Fertram Sigurjonsson[1]

Introduction: Acellular fish skin of the Atlantic cod (*Gadus morhua*) is being used to treat chronic wounds. The prevalence of diabetes and the comorbidity of chronic wounds is increasing globally. The aim of the study was to assess the biocompatibility and biological characteristics of acellular fish skin, important for tissue repair.

Materials and methods: The structure of the acellular fish skin was examined with microscopy. Biocompatibility of the graft was conducted by a specialized certified laboratory. Protein extracts from the material were analyzed using gel electrophoresis. Cytokine levels were measured with an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Angiogenic properties were assessed with a chick chorioallantoic membrane (chick CAM) assay.

Results: The structure of acellular fish skin is porous and the material is biocompatible. Electrophoresis revealed proteins around the size 115-130 kDa, indicative of collagens. The material did not have significant effect on IL-10, IL-12p40, IL-6 or TNF-α secretion from monocytes or macrophages. Acellular fish skin has significant effect on angiogenesis in the chick CAM assay.

Conclusion: The acellular fish skin is not toxic and is not likely to promote inflammatory responses. The graft contains collagen I, promotes angiogenesis and supports cellular ingrowth. Compared to similar products made from mammalian sources, acellular fish skin does not confer a disease risk and contains more bioactive compounds, due to less severe processing.

[1]Kerecis Limited, Eyraragata 2, 400 Isafjordur, Iceland, [2]Landspitali - The National University Hospital of Iceland, [3]Faculty of Medicine, University of Iceland, [4]Center for Systems Biology, University of Iceland.

Key words: *Fish skin, extracellular matrix, acellular dermal graft, wound healing, tissue repair.*

Correspondence: *Baldur Tumi Baldursson, btb@kerecis.com*

Við áfengissýki





HVÍTA HÚSIÐ / SÍA - Actavis 518002

Antabus – *400 mg freyðitöflur*

Virkt innihaldsefni: Hver freyðitafla inniheldur 400 mg af dísúlfíram. **Ábendingar:** Áfengissýki. **Skammtar og lyfjagjöf:** Fullorðnir: Byrjunarskammtur 800 mg daglega í 2–3 daga. Viðhaldsskammtur: 100–200 mg daglega eða 600–800 mg tvisvar í viku. **Frábendingar:** Ómeðhöndlaðir hjartasjúkdómar, háþrýstingur, staðfest geðrof, alvarlegar vefrænar heilaskemmdir, alvarlegar persónuleikatruflanir, áfengisneysla, ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og hámarksverð í smásölu** (ágúst 2015): 400 mg, 50 stk: 10.538 kr. **Afgreiðsluflokkur:** R. **Greiðsluþátttaka:** G. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group hf. **Frekari upplýsingar:** www.actavis.is, s: 550 3300. **Dagsetning síðustu samantektar um eiginleika lyfsins:** 14. febrúar 2012. *Ágúst 2015.*

Actavis

http://dx.doi.org/10.17992/lbl.2015.12.55

Hnífstunguáverki á hjarta meðhöndlaður með brjóstholsskurði á bráðamóttöku

– sjúkratilfelli

Anna Sigurðardóttir[1] læknir, **Sigurjón Örn Stefánsson**[2] læknir, **Bergrós Kristín Jóhannesdóttir**[1,3] læknir, **Tómas Guðbjartsson**[1,3] læknir

ÁGRIP

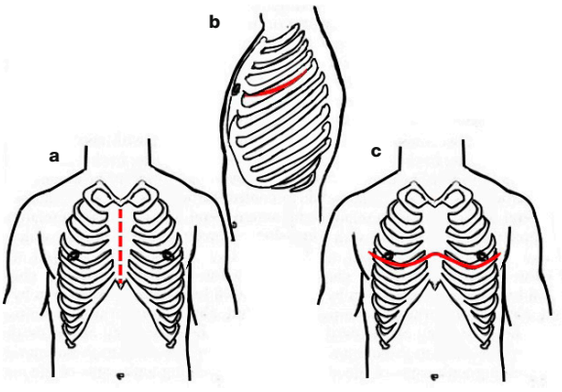
Stunguáverkum á hjarta fylgja oftast lífshættulegar blæðingar og gollurshúsþröng þar sem dánartíðni er mjög há. Nái sjúklingar lifandi á sjúkrahús eða innan við 15 mínútur eru liðnar frá því að engin lífsmörk hafa fundist getur komið til greina að framkvæma bráðan brjóstholsskurð á bráðamóttöku. Árangur þessara aðgerða er þó umdeildur. Hér er lýst fertugum karlmanni sem hlaut hnífstungu í hjarta sem olli gollurshúsþröng og hjartastoppi. Gerður var brjóstholsskurður á bráðamóttöku og tókst að koma hjartanu í gang með beinu hjartahnoði og loka síðan gatinu á hjartanu. Rúmlega hálfu ári síðar er sjúklingurinn við góða heilsu. Þetta tilfelli sýnir að hægt er að bjarga lífi sjúklinga með lífshættulega áverka á hjarta með bráðum brjóstholsskurði.

Inngangur

[1]Hjarta- og lungnaskurðdeild, [2]svæfinga- og gjörgæsludeild Landspítala, [3]læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnir: Tómas Guðbjartsson
tomasgud@landspitali.is

Á Norðurlöndunum eru alvarlegir brjóstholsáverkar mun oftar af völdum umferðarslysa en vegna hníf- eða skotáverka.[1] Ífarandi áverkum á hjarta fylgja oftast lífshættulegar blæðingar og gollurshúsþröng (*pericardial tamponade*) þar sem dánartíðni getur verið mjög há, eða yfir 90% samkvæmt sumum rannsóknum.[1] Nái sjúklingur lifandi inn á sjúkrahús eru horfur betri, sérstaklega ef hjartað slær og engir aðrir lífshættulegir áverkar eru til staðar. Í slíkum tilfellum getur komið til greina að framkvæma brjóstholsskurð á bráðamóttöku (*emergency department thoracotomy*, EDT) þar sem gollurshúsið er opnað og létt á gollurshúsþröng. Einnig er hægt að beita beinu hjartahnoði og reyna að stöðva blæðinguna.[1] Bráðir brjóstholsskurðir (*emergency thoracotomy*) eru í stórum dráttum þrenns konar (myndir 1a-c). Oftast er farið á milli fjórða og fimmta rifs vinstra megin (*left anterolateral thoracotomy*) (mynd 1b) en einnig kemur til greina að opna bringubeinið endilangt (*sternotomy*) (mynd 1a) sem oftast er gert með sög. Loks er hægt að opna þvert yfir neðanvert brjóstholið (*clamshell opening*) (mynd 1c). Síðastnefndi skurðurinn er að mörgu leyti einfaldari en bringubeinsskurður, er fljótlegri og veitir gott aðgengi að líffærum í neðanverðu brjóstholi. Hann veitir hins vegar síðri aðgang að stóru æðunum ofar í brjóstholi, samanborið við bringubeinsskurð. Í dag mæla margir með „clamshell"-skurði við bráðaaðgerð á brjóstholi vegna áverka, sérstaklega þegar aðgerðin er framkvæmd af öðrum en brjóstholsskurðlæknum.[2]



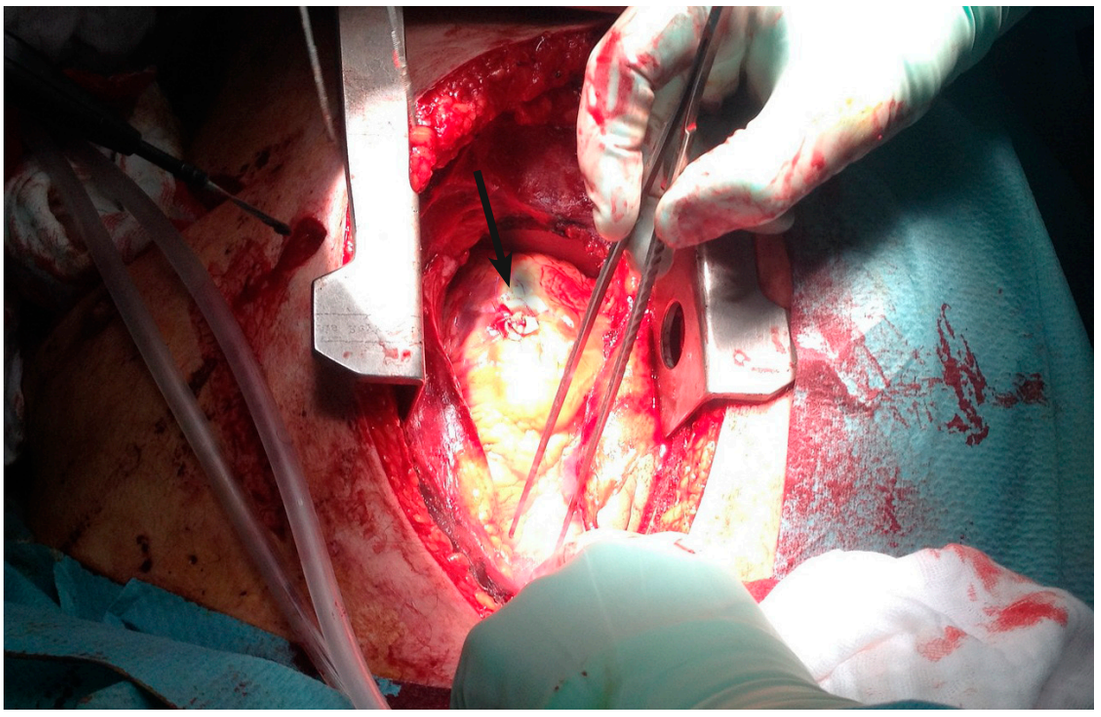
Mynd 1a-c. *Mismunandi brjóstholsskurðir við áverka á brjósthol. a. Bringubeinsskurður* (sternotomy)*. b. Vinstri brjóstholsskurður* (anterolateral thoracotomy)*. c. Þverskurður yfir neðanvert brjósthol* (clam-shell thoracotomy)*. Teikning: Bergrós Kristín Jóhannesdóttir.*

Fjöldi rannsókna hefur sýnt að bráður brjóstholsskurður getur bjargað lífi sjúklinga með ífarandi áverka á brjósthol, en langoftast (>90% tilfella) er um karlmenn að ræða.[3] Flestar þessara rannsókna eru frá stórborgum í Bandaríkjunum og Suður-Afríku þar sem tíðni stunguáverka er há.[3] Lifun eftir brjóstholsskurð er þó breytileg eftir sjúkrahúsum og var aðeins tæp 8% í stórri safnrannsókn á bæði sljóum *(blunt injury)* og ífarandi áverkum.[4] Í rannsókn frá Stavanger var árangur enn síðri en þar lifði enginn af 10 sjúklingum aðgerðina af.[5] Betri árangri hefur þó verið lýst, einkum þegar aðeins er um að ræða stunguáverka á hjarta þar sem allt að þriðjungur sjúklinga lifir aðgerðina.[4] Þetta á helst við ef hjartsláttur er til staðar við komu á sjúkrahús og þegar ekki hefur þurft að beita hjartahnoði lengur en í 15 mínútur fyrir komu á bráðamóttöku.[1] Í flestum rannsóknum er lifun eftir bráðan brjóstholsskurð þó mun síðri (<10%), sérstaklega á minni sjúkrahúsum og eftir sljóa fjöláverka. Aðgerðin hefur því verið umdeild.[5]

Höfundar fengu samþykki sjúklings fyrir þessari umfjöllun og birtingu.

Greinin barst 11. ágúst 2015, samþykkt til birtingar 5. nóvember 2015.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.

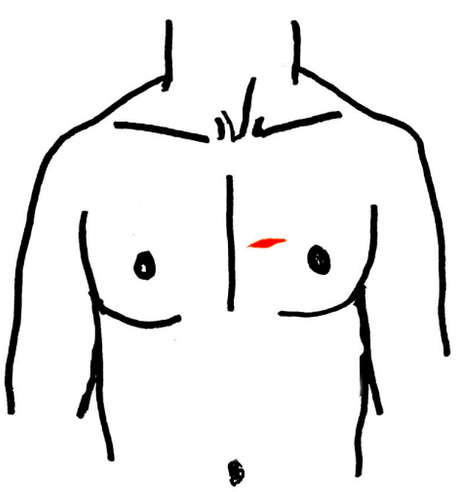


Mynd 3. *Mynd úr aðgerð. Á framvegg hægri slegils var tveggja cm gat sem var lagfært með teflonbót (svört ör). Mynd: Sigurjón Örn Stefánsson.*

Hér er lýst tilfelli af Landspítala þar sem tókst að bjarga lífi ungs manns sem hlaut hnífstungu í hjarta.

Tilfelli

Karlmaður á fertugsaldri var stunginn með hnífi í miðborg Reykjavíkur. Nokkrum mínútum síðar var kallað á neyðarbíl sem flutti sjúklinginn á bráðamóttöku Landspítala í Fossvogi. Á leiðinni var hann með meðvitund en átti erfitt með öndun. Grunur vaknaði um þrýstiloftbrjóst (*tension pneumothorax*) og var grófri nál stungið í annað rifjabil vinstra megin og tæmdist út blóð og loft. Við komu á bráðamóttöku mældist blóðþrýstingur 120/50mmHg og púls 80 slög/mínútu, öndunartíðni var áberandi hröð (>25/mín) og húð gráföl. Meðvitund var skert en hann brást þó við sársaukaáreiti og meðvitundarstig var metið 13/15 á Glasgow Coma Scale (GCS). Á framanverðum brjóstkassa sást þriggja cm skurður vinstra megin við bringubein í þriðja rifjabili (mynd 2) en ekki önnur áverkamerki. Bláæðar á hálsi voru greinilega þandar og bráðaómskoðun bráðalæknis (*focused assessment with sonography in trauma*, FAST) sýndi vökva í gollurshúsi. Á fáeinum mínútum féll blóðþrýstingur og sjúklingurinn missti meðvitund. Ákveðið var að svæfa sjúklinginn og barkaþræða hann inni á skoðunarherbergi á bráðamóttöku. Síðan var gerður vinstri brjóstholsskurður (*anterolateral thoracotomy*) í fjórða rifjabili og tæmdust út tæplega þrír lítrar af blóði úr fleiðruholinu. Á þessum tímapunkti hafði hjartað stöðvast alveg og blóð sást undir þöndu gollurshúsinu. Klippt var 12 cm gat á gollurshúsið tveimur cm ofan við þindartaugina í sömu stefnu og taugin. Rúmur hálfur lítri af blóði tæmdist úr gollurshúsinu og síðan var hjartað hnoðað með beinu hjartahnoði í rúmar fjórar mínútur. Við þetta fór hjartað aftur í gang, blóðþrýstingur hækkaði og ljósop sem höfðu byrjað að víkka drógust aftur saman. Á næstu mínútum fór hjartað fimm sinnum í sleglahraðtakt (*ventricular tachycardia*) en með beinu hjartahnoði hrökk það aftur í reglulegan takt. Einnig var gefið adrenalín í æð, 8 einingar af neyðarblóði og einn lítri af Ringer Acetat® innrennslisvöka. Þegar blóðþrýstingur hækkaði sást hvernig blæddi frá framvegg hjartans en ekki tókst að komast að blæðingarstaðnum frá vinstra brjóstholi. Bringubeinið var því opnað endilangt með loftknúinni sög á bráðamóttöku. Sást þá tveggja cm gat á framanverðum hægri slegli sem blæddi úr í hverju slagi og jókst blæðingin eftir því sem blóðþrýstingur hækkaði. Gatinu var lokað með saumi (Prolene®) sem styrktur var með bót úr tefloni (mynd 3 og mynd 4) til að saumarnir skæru síður í hjartavöðvann. Við þetta varð blóðþrýstingur stöðugri og var sjúklingur færður á skurðstofu. Þar var lokað fyrir millirifjaslagæð sem hafði farið í sundur við stunguna, sárin blóðstillt og gert lekapróf á vinstra lunga sem reyndist þétt. Komið var fyrir fimm brjóstholskerum, skurðunum lokað og sjúklingurinn færður sofandi á gjörgæslu. Þar var honum haldið sofandi í fjóra sólarhringa. Daginn eftir að sjúklingurinn var vakinn var hann fluttur á legudeild hjarta- og lungnaskurðdeildar og útskrifaður þaðan fimm dögum síðar, alls 9 dögum eftir að hann varð fyrir áverk-



Mynd 2. *Staðsetning áverka á brjóstkassa sýnd með rauðu striki. Teikning: Bergrós Kristín Jóhannesdóttir.*



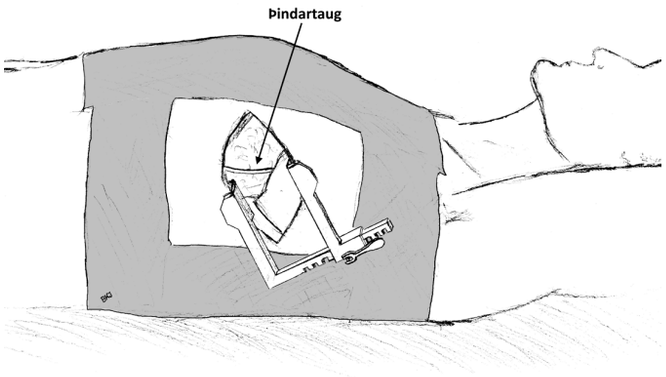
Mynd 4. *Gatinu á hjartanu lokað á bráðamóttöku Landspítala í gegnum bringubeinsskurð. Mynd: Anna Sigurðardóttir.*

anum. Ekki varð vart við sýkingar í skurðsárum en ekki reyndist unnt að undirbúa húð við upphaf aðgerðar. Sjúklingurinn var því hafður á fyrirbyggjandi sýklalyfjum í þrjár vikur. Ómskoðun af hjarta fyrir útskrift var eðlileg líkt og taugaskoðun. Tæpu ári eftir áverkann er sjúklingurinn við góða líðan, hjartastarfsemi er eðlileg og engin merki um heila- eða taugaskaða.

Umræður

Hér er lýst sjúklingi með lífshættulegan stunguáverka á hjarta. Stunguáverkar á hjarta eru algengastir á framvegg, ýmist á hægri eða vinstri slegil.[1,3] Í okkar tilfelli olli blæðingin bæði gollurshúsþröng og blæðingarlosti sem varð til þess að hjartað stöðvaðist. Með því að opna gollurshúsið og beita beinu hjartahnoði náðist hjartað í gang og þannig var hægt að koma blóði upp til heilans. Þetta er lykilatriði því hjá sjúklingi sem er ekki kældur og er með líkamshita í kringum 37°C koma fram óafturkræfar breytingar á heilavef eftir fjögurra mínútna hjartastopp.[4] Fljótlegasta leiðin til þess að komast að hjartanu er að beita „clamshell"-skurði eða vinstri brjóstholsskurði, eins og hér var gert, og tókst að hefja beint hjartahnoð innan tveggja mínútna.

Í þessu tilfelli var um að ræða hefðbundinn bráðan vinstri brjóstholsskurð. Eftir að komið er í gegnum fjórða eða fimmta rifjabil er rifjaglennu komið fyrir (mynd 5) og gollurshúsið opnað í sömu stefnu og þindartaugin, en skaði á henni getur valdið óafturkræfri þindarlömun. Í gegnum þennan skurð má draga úr



Mynd 5. *Teikning sem sýnir hvernig gollurshúsið er opnað. Mikilvægt er að gera það samsíða þindartauginni svo hún verði ekki fyrir skaða.*
Mynd: Bergrós Kristín Jóhannesdóttir.

blæðingu frá hjarta með því að þrýsta fingri eða nota uppblásinn þvaglegg til að loka gatinu tímabundið.[4] Betra aðgengi að hjarta fæst með bringubeinsskurði líkt og við valaðgerðir á hjarta. Slíkur skurður tekur þó lengri tíma en brjóstholsskurður á milli rifbeina og nota verður sög eða sérstakar klippur. Þegar saumar eru teknir í hjarta verður að gæta vel að kransæðum, sérstaklega fremri millisleglakvísl (*left anterior deschending*, LAD) sem oft er skammt undan, líkt og í þessu tilfelli, en stórt hjartadrep getur hlotist af sé henni lokað.

Í þessu tilfelli stafaði gollurshúsþröng af blóði sem hafði safnast fyrir í gollurshúsi en það er gert úr sterkum bandvef og þenst lítið út. Hægri gátt hjartans leggst því saman sem gerir hjartanu erfitt um vik að fylla sig. Fylling hjartans skerðist, dælugeta þess minnkar og sjúklingurinn fer í lost. Þetta lýsir sér í lækkuðum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti, þöndum bláæðum á hálsi og hjartahljóð eru dauf við hlustun. Í tilfellinu sem hér er lýst lækkaði blóðþrýstingur einnig vegna mikillar blæðingar, bæði út í gollurshús og fleiðru, en þangað blæddi frá millirifjaslagæð sem skorist hafði í sundur við stunguna.

Hægt er að tæma út blóð við gollurshúsþröng (*pericardiocentesis*) með nál sem stungið er undir flagbrjósk bringubeins (*processus xyphoideus*) og létta þannig á fylliþrýstingi í gollurshúsi. Í þessu tilfelli var blæðingin of mikil fyrir slíka ástungu. Í staðinn var beitt bráðum brjóstholsskurði sem er kjörmeðferð við þessar aðstæður. Í leiðbeiningum Advanced Trauma Life Support (ATLS) frá árinu 2008 er bent á að árangur við bráðan brjóstholsskurð sé bestur við hnífáverka, en síðri við skotáverka og sljóa áverka eins og eftir umferðarslys eða fall.[6] Fjöldi rannsókna hefur staðfest góðan árangur við hnífstunguáverka sem bundnir eru við hjarta[4,7,8] og í nýlegri rannsókn frá Osló lifðu 45% sjúklinga af áverka á hjarta á 10 ára tímabili, sem þykir einstakur árangur.[1]

Þetta er ekki fyrsta aðgerðin sem gerð er með þessum hætti hér á landi. Í íslenskri rannsókn frá árinu 2011 var lýst 9 tilfellum þar sem bráðum brjóstholsskurði var beitt við alvarlega brjóstholsáverka og lifðu fimm sjúklinganna.[9] Hjá fjórum þeirra var gerður bráður brjóstholsskurður á bráðamóttöku, meðal annars hjá tæplega fimmtugum karlmanni sem stunginn var með hníf í hægri slegil hjarta. Meðferð hans var mjög svipuð þeirri sem beitt var í þessu tilfelli og lifði hann einnig aðgerðina af án fylgikvilla. Góður árangur við þessar aðgerðir hér á landi er í samræmi við

nýlegar rannsóknir frá Sviss og Hollandi[7,8] en einnig borið saman við norska rannsókn þar sem 18% sjúklinga lifðu af bráðan brjóstholsskurð vegna áverka af ýmsum orsökum.[10] Sammerkt þessum erlendu rannsóknum er að brjóstholsskurðlæknar framkvæmdu flestar aðgerðirnar, líkt og hér á landi, sem gæti að hluta til skýrt góðan árangur.

Í alþjóðlegum leiðbeiningum er lögð áhersla á að þeir sem framkvæmi bráðan brjóstholsskurð hafi reynslu í slíkum aðgerðum, til dæmis brjóstholsskurðlæknar, almennir skurðlæknar sem fást við áverka og bráðalæknar. Hvað árangur varðar skiptir þó mestu máli að ábendingar séu réttar. Þar vegur þyngst hvort sjúklingur hafi lífsteikn (*signs of life*, SOL) á slysstað eða við komu á spítala. Einnig skiptir miklu að hjartsláttur hafi þreifast og aðrir lífshættulegir áverkar séu ekki til staðar eða að sjúklingurinn hafi mjög skerta meðvitund (lágt Glascow Coma Scale).[1] Ef hjartastopp verður utan spítala er lífun miklu verri en ef hjartað stöðvast eftir komu þangað.[11] Í nýlegum leiðbeiningum er því víða miðað við að bráður brjóstholsskurður sé ekki framkvæmdur ef hjartastopp hefur varað lengur en 15 mínútur áður en sjúklingurinn kemur á spítala.[12]

Við teljum að góðan árangur í þessu tilfelli megi fyrst og fremst þakka skjótum flutningi sjúklings á bráðamóttöku og samhentum viðbrögðum bráðateymis á Landspítala. Í Reykjavík er flutningstími með neyðarbíl mjög stuttur í samanburði við erlendar stórborgir, aðeins 6-7 mínútur.[13] Ekki lágu fyrir nákvæmar upplýsingar í þessu tilfelli um flutningstíma en hann var innan við 10 mínútur og varð til þess að sjúklingurinn náði lifandi inn á bráðamóttökuna. Þar beið viðbúið bráðateymi með bráðalækni, svæfingarteymi og brjóstholsskurðlækni. Einnig skiptir máli að áverki var einangraður við hjarta, sjúklingurinn var með meðvitund við komu og hjartastopp varð á bráðamóttöku. Skjót opnun sjúklings á bráðamóttöku var einnig lykilatriði og þótt aðgerðin hafi verið gerð við frumstæðar aðstæður er ólíklegt að sjúklingurinn hefði lifað af flutning á skurðstofu. Loks var mikilvægt að tefja ekki aðgerð með myndrannsóknum öðrum en bráðaómskoðun sem getur komið að góðum notum til að komast að réttri greiningu og flýta réttri meðferð.[14]

Þetta tilfelli sýnir að bráður brjóstholsskurður á bráðamóttöku getur bjargað lífi sjúklinga með lífshættulega áverka á hjarta. Mikilvægt er að velja sjúklinga vel fyrir slíka aðgerð en sjúklingar með ífarandi áverka bundna við brjóstkassa hafa bestar horfur, sérstaklega þeir sem koma lifandi inn á bráðamóttöku. Í tilfellum þar sem alvarlegt blæðingarlost og gollurshúsþröng valda hjartastoppi eru skjót viðbrögð nauðsynleg til að tryggja blóðflæði til heila. Bráður brjóstholsskurður á því rétt á sér í völdum tilfellum.

Þakkir

Þakkir fá allir þeir læknar, hjúkrunarfræðingar og annað heilbrigðisstarfsfólk sem komu að meðferð sjúklings á Landspítala. Einnig fá bráðatæknar á neyðarbíl sérstakar þakkir fyrir vaska framgöngu við flutning sjúklings á Landspítala.

Heimildir

1. Kaljusto ML, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, Tønnessen T. Survival predictor for penetrating cardiac injury; a 10-year consecutive cohort from a scandinavian trauma center. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015; 23: 41.
2. Wise D, Davie G, Coats T, Lockey D, Hyde J, Good A. Emergency thoracotomy: „how to do it". Emerg Med J 2005; 22: 22-4.
3. Clarke DL, Quazi MA, Reddy K, Thomson SR. Emergency operation for penetrating thoracic trauma in a metropolitan surgical service in South Africa. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 142: 563-8.
4. Working Group, Ad Hoc Subcommittee on Outcomes, American College of Surgeons-Committee on Trauma. Practice management guidelines for emergency department thoracotomy. J Am Coll Surg 2001; 193: 303-9.
5. Soreide K, Soiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Soreide JA, Soreide E. Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital – is it justified? Injury 2007; 38: 34-42.
6. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. J Trauma 2008; 64: 1638-50.
7. Lustenberger T, Labler L, Stover JF, Keel MJB. Resuscitative emergency thoracotomy in a Swiss trauma centre. Br J Surg. 2012; 99: 541-8.
8. Van Waes OJ, Van Riet PA, Van Lieshout EM, Hartog DD. Immediate thoracotomy for penetrating injuries: ten years' experience at a Dutch level I trauma center. Eur J Trauma Emerg Surg. 2012; 38: 543-51.
9. Johannesdottir BK, Mogensen B, Gudbjartsson T. Emergency thoracotomy as a rescue treatment for trauma patients in Iceland. Injury 2013; 44: 1186-90.
10. Pahle AS, Pedersen BL, Skaga NO, Pillgram-Larsen J. Emergency thoracotomy saves lives in a Scandinavian hospital setting. J Trauma 2010; 68: 599-603.
11. Rotondo MF, Bard MR. Damage control surgery for thoracic injuries. Injury 2004; 35: 649-54.
12. Lockey DJ, Lyon RM, Davies GE. Development of simple algorithm to guide the effective management of traumatic cardiac arrest. Resuscitation 2013; 84: 738-42.
13. Mogensen BA, Björnsson HM, Þorgeirsson G, Haraldsson GE, Mogensen B. Árangur endurlífgunartilrauna utan spítala á Reykjavíkursvæðinu árin 2004-2007. Læknablaðið 2015; 101: 137-41.
14. Inaba K, Chouliaras K, Zakaluzny S, Swadron S, Mailhot T, Seif D et al. FAST ultrasound examination as a predictor of outcomes after resuscitative thoracotomy: a prospective evaluation. Ann Surg. 2015; 262: 512-8.

ENGLISH SUMMARY

Penetrating knife injury to the heart treated with emergency department thoracotomy – case report

Sigurdardottir A[1], Stefansson SO[2], Johannesdottir BK[1, 3], Gudbjartsson T[1, 3]

Penetrating cardiac injuries usually result in an excessive bleeding and a cardiac tamponade with a very high mortality. If patients reach hospital alive, or within 15 minutes after no signs of life are found, an emergency department thoracotomy (EDT) can be indicated. However, the indications and outcome of this procedure have been debated. We report a 40 year old male that sustained a cardiac stab injury, causing a cardiac tamponade and a circulatory arrest. By performing an EDT with a pericardiotomy and direct cardiac massage, his circulation could be restored and the perforation of the heart sutured. Twelve months later the patient is in good health. This case shows that an EDT can be life saving in patients with penetrating cardiac injuries.

[1]Departments of Cardiothoracic Surgery, [2]Anesthesia and Intensive Care, Landspitali University Hospital, [3]Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: *Emergency department thoracotomy, cardiac injury, knife trauma, stab injury, cardiac tamponade, hemorrhagic shock.*

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

Forvörn gegn heilablóðfalli / segareki hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist lokusjúkdómum (NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum.



Áhrifaríkari vörn gegn **heilablóðfalli/ segareki** samanborið við warfarin[2]

Minni tíðni meiriháttar blæðinga samanborið við warfarin[2]

PF151001

Eliquis® apixaban

Aðeins Eliquis® tengir saman þessa kosti

Veldu Eliquis®, eina Xa hemilinn sem sýnt hefur verið fram á að veiti áhrifaríkari vörn gegn heilablóðfalli/segareki **með** marktækt minni tíðni á meiriháttar blæðingum samanborið við warfarin[2].

Eliquis® (apixaban), sem ætlað er til inntöku, er beinn hemill á storkuþátt Xa og hefur eftirfarandi ábendingar:

- Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.
- Forvörn gegn heilablóðfalli og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥75 ára, háþrýstingi, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥II)[1].
- Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE) og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Sjá frekari upplýsingar um lyfið á www. lyfjastofnun.is

Heimildir: 1. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Eliquis. 2. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.2.

Pfizer

Sérlyfjatexti á bls. 616

TARGIN®

OXYCODON/NALOXON



Verkjastilling með bættum lífsgæðum[1,2]

NOR150301

Targin (oxýkódon/naloxón) forðatöflur.
Ábending: Miklir verkir sem ekki næst nægileg stjórn á nema með ópíóíð verkjalyfjum. Ópíóíð mótlyfinu naloxóni er bætt í til að vinna gegn hægðatregðu af völdum ópíóíða með því að blokka verkun oxýkódons við ópíóíð viðtaka staðbundið í þörmum.[3]

1. Schutter et al. Current Medical Research & Opinion; 26(6): pp. 1377-1387, 2010
2. Hermanns et al. Expert Opinion Pharmacotherapy; 13(3): pp. 299-311, 2012
3. SmPC Targin - www.serlyfjaskra.is

Sérlyfjatexti á bls. 613

http://dx.doi.org/10.17992/lbl.2015.12.56

Straumhvörf í rannsóknum á fjölhæfum stofnfrumum og notagildi þeirra í læknavísindum

Guðrún Valdimarsdóttir, Anne Richter

ÁGRIP

Stofnfrumur úr fósturvísum eru einangraðar úr fósturvísum eins og nafnið bendir til. Þetta eru fjölhæfar frumur sem geta annaðhvort endurnýjast og haldist ósérhæfðar eða sérhæfst í hvaða frumugerð sem er í líkamanum. Árið 1998 tókst að einangra stofnfrumur úr fósturvísum manna og breytti það sýn manna á nýja möguleika í vefjalæknisfræði. Aðeins 8 árum síðar tókst vísindafólki að mynda svokallaðar iPS-frumur, fjölhæfar stofnfrumur sem útbúnar voru með því að endurforrita líkamsfrumur. Þetta hefur gjörbylt hugmyndum um óafturkræfi frumuþroska. Í kjölfarið hefur mikið verk verið unnið til þess að kryfja til mergjar sameindalíffræði fjölhæfra stofnfrumna. Unnt er að mynda iPS-frumur úr líkamsfrumum sjúklinga og hafa þær því sama genamengi. Þessar frumur eru því einstaklega nytsamar á ýmsum sviðum læknisfræðinnar og má meðal annars nýta þær til að skilja sjúkdómsframvindu, framkvæma lyfjaprófanir og vefjaígræðslur.

Höfundar eru sameindalíffræðingar, lífefna- og sameindalíffræðistofu læknadeildar Háskóla Íslands.

Fyrirspurnir: Guðrún Valdimarsdóttir

gudrunva@hi.is

NOR150301

Greinin barst 1. apríl 2015, samþykkt til birtingar 29. október 2015.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.

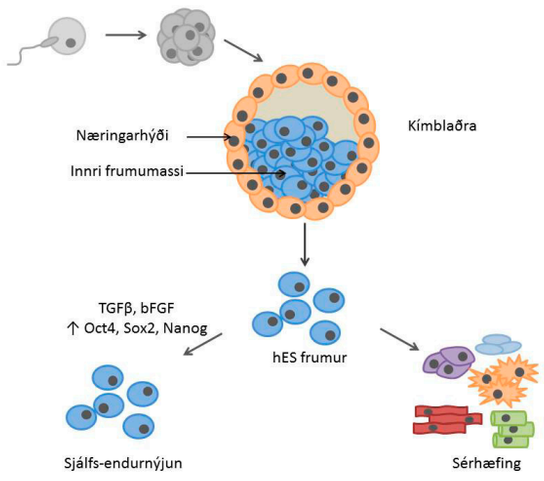
Stofnfrumur úr fósturvísum manna – hES-frumur

Stofnfrumur hafa tvenns konar eiginleika: við frumuskiptingu geta þær annaðhvort endurnýjað sig eða sérhæfst í aðra frumugerð. Stofnfrumur úr fósturvísum (ES-frumur, *embryonic stem cells*) eru einangraðar úr fósturvísum. Þær eru fengnar úr glasafrjóvgunum með upplýstu samþykki aðstandenda og þeim hefði annars átt að farga.[1] Þær teljast fjölhæfar (*pluripotent*) því þær geta sérhæfst í hvaða frumugerð líkamans sem er, ólíkt vefjasértækum stofnfrumum (*tissue specific stem cells*) sem geta aðeins sérhæfst í tiltekna frumugerð í vefnum sem þær finnast í, og eru því kallaðar marghæfar (*multipotent*).[2] Í gegnum tíðina hafa stofnfrumur úr fósturvísum verið ranglega nefndar fósturstofnfrumur. Í fóstri eru engar fjölhæfar stofnfrumur heldur aðeins vefjasértækar stofnfrumur. Margir renna hýru auga til ES-frumna sem úrræðis til lækninga á ýmsum sjúkdómum, þar sem hægt verður að sérhæfa þær í ákveðnar frumugerðir sem sjúklingar þurfa á að halda, og væri þá hægt að koma þeim frumum fyrir í sjúklingnum. Sá böggull fylgir þó skammrifi að vefjaflokkaprótein eru tjáð í ES-frumunum og gæti það orsakað höfnun frumnanna við ígræðslu.[3]

Fósturþroskun mannsins

Okfruma myndast við samruna eggs og sáðfrumu. Hún skiptir sér á fyrstu stigum fósturþroska og verður að hneppifóstri (*morula*) á 16. frumustigi. Kímblaðran (*blastocyst*) myndast svo á 4-5 degi og innheldur hún innri frumumassa (*inner cell mass*) umlukinn ytra lagi af næringarhýði (*trophectoderm*) sem síðar þroskast í utanfósturvefi, svo sem fylgjuna. Innri frumumassinn myndar kímþekju (*epiblast*) sem við myndun holfósturs (*gastrulation*) á 14. degi þroskast í fósturlögin þrjú, innlag, miðlag og útlag. Eitt af aðalsmerkjum holfóstursmyndunar er myndun frumrákarinnar og sérhæfing hinna þriggja fósturlaga.[1] Fjölgun og frumuskrið kímþekjufruma fer fram í ferli sem kallast bandvefsumbreyting þekjuvefjar (*Epithelial-to-mesenchymal transition*, EMT) en þá minnkar viðloðun milli frumna og tenginga þeirra við grunnhimnu og frumuskrið á sér stað. ES-frumur manna (hES-frumur) ganga einnig í gegnum EMT þegar þær sérhæfast í rækt. Við upphaf sérhæfingar eykst tjáning á EMT-stjórnpróteinum, svo sem SNAIL, SLUG og TWIST, en tjáning á viðloðunarpróteininu E-CADHERIN þverr.[4-6]

Ef ytra lagið er varlega skilið frá innri frumumassa á kímblöðrustigi og frumum innri frumumassans sáð á ræktunarskálar við rétt skilyrði þá vaxa upp frumur í eyjum (kólóníum) sem nefnast stofnfrumur úr fósturvísum (mynd 1). Langt er síðan því var spáð að hægt yrði að einangra hES-frumur. Þroskunarfræðingar höfðu rannsakað furðuæxli (*teratocarcinoma*) sem finnast í eista og legi og innihalda misleita vefjablöndu, svo sem hár, vöðva, bein og tennur. Þroskunarfræðingar fundu út að ef þeir fjarlægðu fósturvísa úr legi og sprautuðu þeim undir skinn á músum fóru að vaxa furðuæxli. Þeir uppgötvuðu líka að þessi æxli innihéldu ósérhæfðar stofnfrumur sem gátu sérhæfst í ólíkar frumugerðir háð umhverfinu og kölluðu þær EC-frumur (*embryonal carcinoma*). Það má því segja að stofnfrumurannsóknir hafa notið góðs af þeirri gríðarlegu þekkingu sem áunnist hafði með EC-frumunum. Árið 1981 tókst að einangra stofnfrumur úr fósturvísum músa[7,8] en það var ekki



Mynd 1. *Yfirlitsmynd af einangrun stofnfrumna úr fósturvísum manna. Kímblaðran myndast á 5. degi eftir frjóvgun eggs. Frumur næringarhýðis umlykja innri frumumassann sem verður að kímþekju og síðar einstaklingi ef kímblaðran nær að taka sér bólfestu í legi. Ef innri frumumassinn er einangraður og frumurnar ræktaðar við réttar aðstæður vaxa þær í eyjum, eru fjölhæfar og nefnast stofnfrumur úr fósturvísum (hES-frumur). Þá er annaðhvort hægt að halda þeim fjölhæfum eða sérhæfa þær í ákveðna frumugerð.*

fyrr en 1995[9] sem tókst að einangra slíkar frumur úr prímötum og þremur árum síðar úr mönnum.[10] Af augljósum ástæðum er ekki hægt að sannreyna svipgerð hES-frumna með því að búa til blendingsfóstur (*chimeras*) eins og mögulegt er í músum. Kenniprótein (*markers*) sem þróuð voru til að rannsaka EC-frumur reyndust því vel til að athuga ósérhæfðu hES-frumurnar. Skilgreining á hES-frumum byggist á þrennu: hES-frumur eru ódauðlegar því þær hafa telomerasa-virkni, hES-frumur tjá sértæk stjórnprótein og sértæk kenniprótein á yfirborði sínu, og hES-frumur mynda afleiður allra kímlaganna *in vitro* og furðuæxli *in vivo*.

Aðferðir við stofnfrumurannsóknir

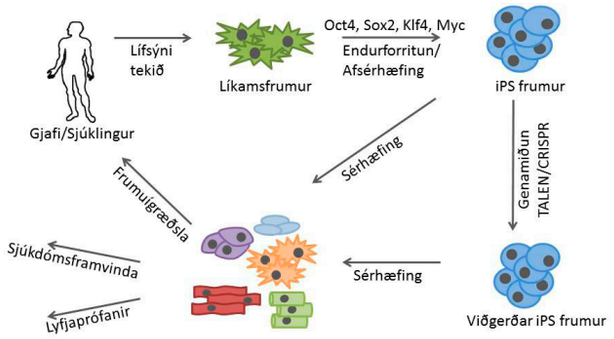
hES-frumur viðhalda fjölhæfi sínu þegar þær eru ræktaðar á geisluðum eða mitomycin-C meðhöndluðum MEF-hjálparfrumum (*mouse embryonic fibroblasts*). MEF-frumurnar geta því ekki skipt sér en seyta þó lífsnauðsynlegum þáttum og eru fótfesta fyrir stofnfrumurnar sem vaxa upp í eyjum. Á seinustu árum hefur komið í ljós að vaxtarþættirnir sem MEF-frumurnar seyta og halda hES-frumunum ósérhæfðum eru einkum bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) og TGF-beta (Transforming Growth Factor beta).[11,12] Þeir stuðla að tjáningu á stjórnpróteininu NANOG[13] en heiti þessa próteins er myndað af orðunum *Tír na nÓg* sem þýðir land hinna ódauðlegu í keltneskum goðsögnum.[14] NANOG ýtir undir tjáningu á OCT4 og SOX2 próteinunum en þessir þrír stjórnþættir eru aðalstjórnþættir hES-frumna og mynda eins konar hringrás hvað varðar stjórnun þeirra sín á milli (mynd 1).[15,16] hES-frumum er vanalega umsáð með trypsíni eða svokallaðri *cut-and paste*-umsáningu og þær fluttar yfir á ferskt MEF-undirlag í ræktunarskálum. Sérhæfingu hES-frumna er einkum komið af stað með myndun frumuklasa (*aggregates*) sem í kjölfarið mynda frumukúlur (*embryoid bodies*) í fjarveru bFGF og TGF-beta. Þessar frumukúlur eru misleit blanda af alls kyns frumugerðum. Þetta kallast tilviljanakennd sérhæfing (*spontaneous differentiation*)[17] en þó má beina sérhæfingu hES-frumna í tilteknar áttir með vaxtarþáttum eða hindrum (*directed differentiation*). Sem dæmi má nefna að hES-frumur sem eru örvaðar með FGF8, Sonic Hedgehog (SHH) og WNT-boðleiðinni en boðflutningur um TGF-beta og BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) um leið hindraður, sérhæfast í dópamínmyndandi taugafrumur. Þetta hefur verið gert og frumum sem til verða sprautað í heila ungra músa með Parkinsonsjúkdóminn með árangri sem lofar góðu.[18-20] Örvun með bFGF og BMP4 (undirflokkur TGFbeta-fjölskyldunnar) leiðir til sérhæfingar í miðlagsfrumum sem svo er hægt að sérhæfa frekar í hjarta- og æðafrumur eða blóðmyndandi stofnfrumur.[5,21] Ýmis dýralíkön eru notuð til að athuga öryggi, heimtur og starfhæfi þessara sérhæfðu frumna. Mýs, rottur og svín hafa til dæmis verið notuð til þess að græða hjartavöðvafrumur sem þannig voru búnar til í óstarfhæft hjarta eftir að hjartadrep var framkallað með því að binda fyrir kransæðarnar.[22-24]

Stuttu eftir að tókst að einangra stofnfrumur úr fósturvísum manna komu í ljós ýmis vandamál sem upp gætu komið í stofnfrumulækningum. Tryggja þarf að hES-frumurnar séu algerlega sérhæfðar í viðkomandi frumugerð, því ef hES-frumunum sjálfum væri sprautað í sjúkling gætu þær myndað furðuæxli. Í upphafi krafðist ræktun hES-frumna einnig MEF-hjálparfrumna auk kálfasermis og var þá hætta á veirumengun og jafnvel kúariðusmiti. Þessum ótta hefur verið eytt með því að sleppa MEF-hjálparfrumum og nota sermisfrítt æti. Ennfremur tjá hES-frumur vefjaflokkaprótein (HLA) á yfirborði sínu eftir sérhæfingu og leiðir það til mögulegrar höfnunar sjúklings á þessum frumum við ígræðslu.[3] Ein lausn á þessu var að nota klónun, það er fjarlægja kjarna úr eggfrumu og setja kjarna úr líkamsfrumu sjúklings í eggfrumuna í staðinn. Þessi eggfruma yrði látin þroskast í kímblöðrustig, þar sem innri frumumassi yrði nýttur til sérhæfingar í tiltekna frumugerð sem væri nauðsynleg sjúklingnum. Hann myndi því ekki hafna frumum sem innhalda hans eigið genamengi. Slík klónun í mönnum í læknisfræðilegum tilgangi tókst nýlega.[25]

Rannsóknir á fósturvísum eru leyfðar á Íslandi, samanber lög um tæknifrjóvganir, nr. 55 frá 2008[26] og er því unnt að einangra stofnfrumur úr fósturvísum manna hér á landi samkvæmt núgildandi lögum. Þess ber þó að geta að slíkar rannsóknir eru undir ströngu eftirliti Vísindasiðanefndar og einangrun stofnfrumna úr mönnum hefur ekki verið framkvæmd hér á landi enn sem komið er, enda dýrt ferli.

Endurforritaðar frumur umturna kenningu um óafturkræfðar sérhæfðar frumur

Nóbelsverðlaunin í lífeðlis- og læknisfræði árið 2012 skiptust á milli tveggja vísindamanna, John B. Gurdon, Cambridge-háskóla, Bretlandi og Shinya Yamanaka, Kyoto-háskóla, Japan. Verðlaunin voru veitt fyrir að sýna að þroskaðar sérhæfðar frumur er hægt að endurforrita í fjölhæfar stofnfrumur. Niðurstöður þeirra breyttu þeirri almennu skoðun að sérhæfing líkamsfrumna (*somatic cells*) væri óafturkræf.[27] Gurdon klónaði fyrstur manna frosk þar sem hann flutti kjarna úr sérhæfðri líkamsfrumu úr froski í kjarnalaust egg, og sýndi fram á að erfðaupplýsingarnar úr líkamsfrumunni nægðu til að mynda halakörtu (1962). Yamanaka varð fyrstur til



Mynd 2. *iPS-frumur eru fjölhæfar stofnfrumur sem eru myndaðar með því að endurforrita líkamsfrumur, og þar með afsérhæfa þær. iPS-frumur hafa þann kost fram yfir stofnfrumur úr fósturvísum (hES-frumur) að þær hafa sama genamengi og líkamsfrumur þess einstaklings sem lífsýni hefur verið tekið úr. Þær eru því mjög gagnleg uppspretta fyrir læknavísindin. Viðgerð á tilteknu geni sem orsakar sjúkdóm er möguleg í iPS-frumum sem síðan yrðu sérhæfðar í þá tilteknu frumugerð sem er óstarfhæf í sjúklingi og notaðar í ígræðslu. Einnig má nota iPS-frumur úr sjúklingum til að skilja betur sameindafræðilega ferla sjúkdómsins. Lyfjaprófanir eru þegar gerðar á iPS-frumum sjúklinga.*

að umbreyta sérhæfðri líkamsfrumu beint í fjölhæfa stofnfrumu (2006).[28]

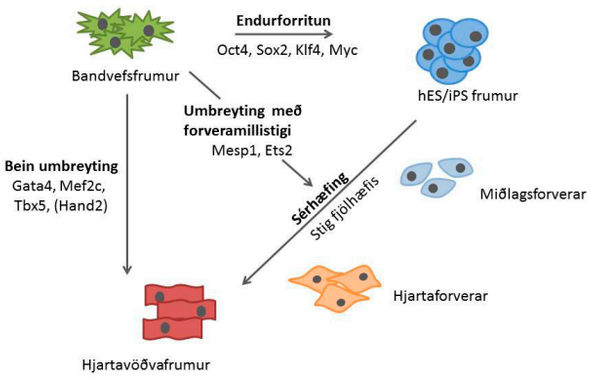
Í fósturþroskun eru fyrstu frumurnar í fósturvísi ósérhæfðar en verða svo sérhæfðari með tímanum. Í kringum 1950 höfðu þroskunarfræðingar klónað frosk með því að flytja kjarna úr fósturvísi í kjarnalaust froskaegg (*Rana pipiens*) og myndaðist þá fullmynduð halakarta (*Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT*).[29] Þegar þeir reyndu á hinn bóginn að endurtaka svipaða tilraun með kjarnaflutningi úr sérhæfðri frumu í kjarnalaust froskaegg, mistókst fósturþroskun í halakörtunni.[30] Því var almennt talið að erfðaupplýsingar í sérhæfðum frumum gangist undir óafturkræfar breytingar sem gera það að verkum að frumurnar hafi takmarkaða sérhæfingarmöguleika. Þekkt myndlíking sem lýsti þessari viðteknu hugmynd vel var umframerfðalandslag (*epigenetic landscape*) Waddingtons sem sýndi kúlu uppi á fjallstoppi sem átti að líkjast ósérhæfðri stofnfrumu sem sérhæfðist meira og meira því lengra sem hún rúllaði niður fjallið og endaði að lokum í dalverpi sem sérhæfð fruma.[31] Niðurstöður John Gurdon breyttu þessari viðteknu skoðun manna. Hann notaði aðra froskategund (*Xenopus laevis*) í sínum rannsóknum. Honum tókst að flytja kjarna úr sérhæfðri líkamsfrumu frosksins (þekjufrumu meltingarvegarins) í kjarnalaust egg, og sýndi fram á að erfðaupplýsingarnar úr líkamsfrumunni nægðu til að mynda halakörtu, væru þær í réttu umhverfi. Þetta gerði hann árið 1962.[32] Með þessum niðurstöðum sýndi hann fram á að erfðaupplýsingar tapast ekki í sérhæfingarferlinu. Í dag vitum við að erfðaefnið er mistjáð í hinum mismunandi ósérhæfðu og sérhæfðu frumum. Gurdon breytti ekki aðeins grundvallarhugmyndum manna um óafturkræfni sérhæfðra frumna heldur innleiddi hann nýtt rannsóknarsvið og er stundum kallaður guðfaðir klónunar.[33] Spurningunni hvort hægt væri að umbreyta líkamsfrumu einni og sér beint í fjölhæfa stofnfrumu var þó enn ósvarað. Yamanaka hafði í nokkur ár verið að skoða hvaða stjórnprótein/umritunarþættir halda ES-frumum ósérhæfðum og fjölhæfum og uppgötvaði meðal annars að NANOG-stjórnpróteinið verður að vera tjáð svo að ES-frumur haldist fjölhæfar.[34] Þeir Takahashi og Yamanaka framkvæmdu síðan djarfa tilraun þar sem þeir komu mismunandi samsetningum af stjórngenum fyrir í bandvefsfrumum músa í frumurækt með hjálp retróveirusýkingar og notuðu valkvætt próf til að rekja þær frumur sem umbreyttust í fjölhæfar stofnfrumur. Þeim tókst að þrengja hringinn niður í aðeins fjögur stjórngen: *OCT4, SOX2, KLF4* og *MYC* (sem nú eru nefndir Yamanaka-þættirnir) er gátu endurforritað líkamsfrumurnar í fjölhæfar stofnfrumur (mynd 2). Frumur þessar höfðu eiginleika sem voru fyllilega sambærilegir við eiginleika ES-frumna. Þessar frumur fengu nafnið iPS-frumur (*induced Pluripotent Stem cells*).[28] Ári seinna tókst sama rannsóknarhópi að mynda iPS-frumur úr mönnum.[35] Á fáum árum hefur orðið bylting í rannsóknum á iPS-frumum. Ýmsar ólíkar aðferðir hafa verið prófaðar við að mynda iPS-frumur, bæði hvað varðar innskeytingaraðferðir á stjórngenunum, svo og frumugerð líkamsfrumnanna. Einnig hafa færri stjórnþættir verið prófaðir og kemur í ljós að sleppa má MYC, enda hefur hann valdið æxlismyndunum í músum sem á kímblöðrustigi hafa verið sprautaðar með iPS-frumum. Þegar retróveirugenaferjum með fjölhæfigenunum er skeytt inn í frumurnar innlimast þær tilviljanakennt inn í genamengið og gætu því stuðlað að æxlismyndun. Þess vegna hefur verið reynt að komast hjá því að nota retróveirugenaferjur, til dæmis með veirugenaferjum sem innlimast ekki, með stöðugu RNA og með próteinum.[36,37] Heimtur á fjölhæfum iPS-frumum eru lágar og því nauðsynlegt að nota valkvætt samrunagen til að velja úr þær frumur sem hafa endurforritast í iPS-frumur. Ferlið við að mynda iPS-frumur tekur um 2-3 vikur. En hvað gera Yamanaka-þættirnir til þess að ýta undir afsérhæfingu (*de-differentiation*)? Í stuttu máli virkja þeir gen sem taka þátt í fjölhæfi frumna en þagga aftur á móti niður í genum sem hafa hlutverki að gegna í frumusérhæfingu. Áður var greint frá að EMT á sér stað í fósturþroskun og við sérhæfingu hES-frumna. Yamanaka-þættirnir ýta þar af leiðandi undir endurforritun með öfugu ferli sem nefnist *Mesenchymal-to-Epithelial transition* (MET). Sýnt hefur verið að SOX2/OCT4 halda niðri EMT-stjórnpróteininu SNAIL, KLF4 ýtir undir tjáningu á E-CADHERIN og C-MYC hindrar TGF-β boðleiðina.[38,39] Í framhaldinu eykst tjáning á NANOG, SOX2 og OCT4 genum frumunnar og þessi aðalstjórnprótein fjölhæfis valda virkjun á þeim genum sem nauðsynleg eru fjölhæfi, en virkja einnig svokölluð *polycomb group* prótein sem þagga niður tjáningu sérhæfingargena með litnisumbreytingu (*chromatin remodelling*).[40]

Nytsemi fjölhæfra stofnfrumna

Frá læknisfræðilegu sjónarhorni gætu iPS-frumur orðið gagnlegar í lyfjaþróun og til skilnings á sjúkdómsferlum. Einnig væri hægt að hugsa sér að búa til sérhannaðar fjölhæfar stofnfrumur fyrir sjúklinga. Þessar frumur leysa nefnilega þann vanda að sjúklingur hafni ígræddum frumum enda hafa þær sama genamengi og sjúklingurinn sjálfur. Á seinustu árum hafa iPS-frumur verið búnar til úr afar mörgum sjúklingum og er aðgangur að upplýsingum þar að lútandi opinn.[41]

iPS-frumur sjúklinga hafa verið sérhæfðar í þá frumugerð sem sjúklingur hefur óstarfhæfa í líkama sínum og lyfjapróf gerð á þessum frumum. Raunverulegt dæmi um þessa nálgun er sameindafræðileg rannsókn á iPS-frumum úr barni sem þjáðist af hjartsláttartruflunum. Unnt var að greina stökkbreytingu í SCN5A-geninu sem olli longQT-heilkenni í barninu. Lyfjaprófanir á iPS-ættuðum hjartavöðvafrumum gerðu það að verkum að hægt var að meðhöndla barnið með réttum lyfjum.[42] Lækning með iPS-frumum hefur sínar takmarkanir fyrir utan kostnaðarliðinn. Í fyrsta lagi þarf erfðaþátturinn að vega þungt í sjúkdómnum eins og til dæmis í arfgenga slímseigjusjúkdómnum *cystic fibrosis*, sem orsakast fyrst og fremst af einni stökkbreytingu í CFTR-geninu. Þann sjúkdóm má þá rannsaka í lungnaþekjufrumum. Á hinn bóginn væri erfitt að skoða sjúkdóma þar sem margir erfða- og umhverfisþættir spila saman. Í öðru lagi skipta viðmiðin öllu máli eins og í öðrum tilraunum. Þegar farið var að búa til iPS-frumur úr sjúklingum var notast við iPS-frumuviðmið úr heilbrigðum einstaklingum. Ólíkur erfðafræðilegur bakgrunnur í þessum frumum er mikið áhygguefni og gæti eins verið ástæða svipgerðarbreytinga í stað stökkbreytingarinnar sem verið er að rannsaka. Þetta er talið vera brotalöm á þessum rannsóknum.[43] Í þriðja lagi er nauðsynlegt að iPS-frumur – bæði viðmið og þær sem hafa stökkbreytingu – séu búnar til á sama hátt, það er með nákvæmlega sömu aðferð við sömu ræktunaraðstæður. Til viðbótar má nefna mögulega skekkju vegna mismunandi umframerfða því það hefur sýnt sig að iPS-frumur hafa mismunandi metýleringarmynstur. Það getur haft áhrif á getu frumnanna til að sérhæfast í tiltekna frumugerð. Lausn á þessu viðmiðunarvandamáli er að nota fjölhæfar stofnfrumur sem hafa nákvæmlega sama erfðafræðilega bakgrunn utan stökkbreytingarinnar sem á að rannsaka, og mætti kalla þær samerfða (*isogenic*). Til þess að uppfylla slíkan gæðastaðal þarf annars vegar að mynda iPS-frumur úr sjúklingi sem hefur ákveðna stökkbreytingu og búa svo til viðmiðunar-iPS-frumur með því að leiðrétta sömu stökkbreytingu í sömu frumum. Að öðrum kosti eru notaðar hES-frumur sem viðmið en stökkbreyting sem veldur sjúkdómnum yrði þá mynduð í sömu frumum og svipgerð síðan athuguð. Þessi nálgun er nú viðtekin og sem dæmi um slíkar aðferðir má annars vegar nefna athugun á LRRK2-stökkbreytingu sem talin er valda Parkinsonsjúkdómi[44] og rannsókn á stökkbreytingu í KCNH2 sem veldur longQT-heilkenni.[45] Í Japan hefur löggjöf verið rýmkuð til þess að gera kleift að græða iPS-afleiddar litþekjufrumur í sjúkling sem þjáist af vota forminu af aldursbundinni hrörnun í augnbotnum. Ekki er búist við að í þessari fyrstu aðgerð sinnar tegundar verði strax mögulegt að lækna hrörnunina heldur frekar að koma í veg fyrir enn meiri hrörnun og athuga hliðarverkanir, svo sem ónæmissvörun eða æxlisvöxt samfara aðgerðinni.[46,47]

Þar sem ákveðin stökkbreyting í geni veldur sjúkdómnum þyrfti að leiðrétta stökkbreytinguna á iPS-frumustiginu með genamiðun (*gene targeting*) og sérhæfa frumurnar svo í kjölfarið í þá frumugerð sem sjúklingurinn þarf á að halda (mynd 2). Samstæð litningaendurröðun (*homologous recombination*) er mjög vel þekkt og áhrifarík aðferð til að slá út gen í músum („knockout-mýs“) en hún hefur reynst þung í vöfum við útslátt gena í hES-frumum og iPS-frumum.[48] Á allra seinustu árum hafa miklar framfarir orðið í þessum geira. *Transcription activator-like effector nucleases* (TALENs) eru ensím sem kljúfa tvíþátta DNA á sértækum stöðum í genamenginu. Enn áhrifaríkari aðferð er CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) tækni sem er ný aðferð sem leyfir breytingar á erfðaefni frumna og lífvera. Þessi tækni býður upp á afkastamikla aðferð í erfðatækni sem mætti nefna genaskurðlækningar. Nýlega eru nokkur dæmi þess að CRISPR-tæknin hafi verið notuð til að leiðrétta stökkbreyttar iPS-frumur úr sjúklingum, svo sem Duchenne-vöðvarýrnunarsjúkdóminn.[49] Ýmsar framfarir hafa þegar orðið á þessari nýju tækni til þess að forðast „off-target“ áhrif og má gera ráð fyrir að aðferðin verði þróuð enn frekar á næstu árum.[50-52]



Mynd 3. *Umbreyttar frumur. Unnt er að umbreyta líkamsfrumu beint í aðra líkamsfrumu án þess að endurforrita hana fyrst í fjölhæfa stofnfrumu. Fyrst tókst þessi umbreyting með forveramillistigi. Síðar tókst að umbreyta sérhæfðri frumu beint í aðra sérhæfða. Til dæmis er hægt að skeyta inn stjórngenunum GATA4, MEF2C, TBX5 og HAND2, sem eru hornsteinar hjartavöðvafrumna, og mynda þannig starfhæfar hjartavöðvafrumur.*

Stytt leið – Líkamsfrumum umbreytt beint í aðrar líkamsfrumur

Lengi hefur verið vitað að stjórnpróteinið MYOD1 stjórnar tjáningu gena sem hafa hlutverki að gegna í þroskun beinagrindavöðva. Ef þessu geni er skeytt í bandvefsfrumur þá virkjast vöðvaþroskunargen og frumurnar umbreytast í beinagrindavöðvafrumur.[53] iPS-frumurnar ollu straumhvörfum í stofnfrumurannsóknum og í framhaldi af þessum mikla áfanga hafa vísindamenn prófað sig áfram með að umbreyta líkamsfrumum jafnvel beint í aðrar líkamsfrumur án milligöngu hinna fjölhæfu iPS-frumna (*direct reprogramming*). Ein af fyrstu tilraununum var gerð á rannsóknarstofu í sykursýki, þar sem briskirtilsfrumur voru endurforritaðar í insúlín-myndandi beta-frumur í músum *in vivo*. Níu genum sem eru þýðingarmikil í beta-frumuþroskun var skeytt inn í bris músar í mismunandi samsetningum. Í ljós kom að samsetning þriggja gena, sem eru umritunarþættirnirnir *NGN3, PDX1* og *MAFA*, var nægileg og nauðsynleg til þess að stuðla að umbreytingu briskirtilsfrumna í beta-eyju-frumur (20% heimtur).[54] Þess má þó geta að báðar þessar frumugerðir eru afkomendur sama forverans og því um færri utanerfðaþætti að ræða heldur en við umbreytingu frumugerðar í aðra frumugerð sem jafnvel á uppruna í öðru fósturlagi. Í kjölfarið hefur mýmörgum frumum verið umbreytt. Vegna þess hversu algengt það er að hjarta- og æða-

sjúkdómar dragi fólk til dauða er mikilvægt að geta endurmyndað hjartavöðvafrumur. Fyrst tókst að umbreyta bandvefsfrumum í hjartavöðvafrumur með því að af-sérhæfa þær í átt að fjölhæfi en stöðva á ákveðnu millistigi (*pluripotent intermediate*) og sérhæfa þær þá í skilyrtu æti í hjartaforvera (mynd 3). Þetta hefur einnig verið gert með stjórnpróteinunum MESP1 og ETS2.[55,56] Nú hefur tekist að umbreyta bandvefsfrumum beint í hjartavöðvafrumur *in vitro* með innskeytingu stjórnpróteinanna GATA4, MEF2C, TBX5[57] og HAND2.[58] Hjartadrep var framkallað í músum og stjórnpróteinum komið inn í bandvefsfrumur í skiptingu í örvefnum með hjálp retróveira en þær sýkja ekki hjartavöðvafrumur því þær eru ekki í skiptingu. Í tilraunum þessum var virkni hjartans bætt með hjálp umbreyttra bandvefsfrumna í starfhæfar hjartavöðvafrumur. Þótt hér hafi aðeins verið tekið dæmi um hjartavöðvafrumur hefur ýmsum líkamsfrumum (þó einkum bandvefsfrumum) verið umbreytt beint yfir í ýmsar frumugerðir.

Samantekt

Í kjölfarið á fyrstu einangrun stofnfrumna úr fósturvísum manna (hES-frumum) árið 1998 urðu ótrúlegar framfarir í rannsóknum á þessum fjölhæfum stofnfrumum. Skilningur á sameindafræðilegum ferlum í fjölhæfum frumum jókst til muna og leiddi til þess að líkamsfrumur voru endurforritaðar í fjölhæfar stofnfrumur sem nefndar eru iPS-frumur og höfðu mjög svipaða eiginleika og hES-frumur. Þessi áfangi gjörbylti einnig hugmyndum fólks um óafturkræfi frumuþroska því niðurstöður tilraunarinnar sönnuðu að afsérhæfa mætti sérhæfðar frumur. Í framhaldinu hefur einnig tekist að umbreyta sérhæfðri frumu beint í aðra sérhæfða frumu af allt öðrum toga án fjölhæfa millistigsins. Miklar vonir eru bundnar við nytsemi fjölhæfra stofnfrumna í læknavísindum, það er í lyfjaprófunum og vefjaígræðslum. Nú þegar hafa verið framkvæmdar lyfjaprófanir á iPS-afleiddum frumum sjúklinga og þær gefið góða raun. Mikið kapp er lagt á að bæta aðferðir til þess að leiðrétta stökkbreytingar í iPS-frumum sjúklinga svo að hægt sé að græða iPS-afleiddar frumur aftur í sjúklinginn. Ýmsar hindranir eru á veginum, svo sem heimtur ígræddra frumna í skaddaðan vef sjúklings, auk þess sem slík einstaklingsbundin lækning yrði mjög kostnaðarsöm.

Þakkir

Ég vil þakka Eiríki Steingrímssyni og Ásdísi Kristjánsdóttur fyrir yfirlestur handrits og góðar ábendingar. Einnig vil ég þakka Ernu Magnúsdóttur fyrir gagnlegar samræður.

Heimildir

1. Pera MF, Trounson AO. Human embryonic stem cells: prospects for development. Development 2004; 131: 5515-25.
2. Guðjónsson T, Steingrimsson E. Eiginleikar stofnfrumna: frumusérhæfing og ný meðferðarúrræði? Læknablaðið 2003; 89: 43-8.
3. Drukker M, Katz G, Urbach A, Schuldiner M, Markel G, Itskovitz-Eldor J, et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 9864-9.
4. Eastham AM, Spencer H, Soncin F, Ritson S, Merry CL, Stern PL, et al. Epithelial-mesenchymal transition events during human embryonic stem cell differentiation. Cancer Res 2007; 67: 11254-62.
5. Richter A, Valdimarsdottir L, Hrafnkelsdottir HE, Runarsson JF, Omarsdottir AR, Ward-van Oostwaard D, et al. BMP4 promotes EMT and mesodermal commitment in human embryonic stem cells via SLUG and MSX2. Stem Cells 2014; 32: 636-48.
6. Tan EJ, Olsson AK, Moustakas A. Reprogramming during epithelial to mesenchymal transition under the control of TGFbeta. Cell Adh Migr 2015; 9: 233-46.
7. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981; 292: 154-6.
8. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78: 7634-8.
9. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker RA, et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 7844-8.
10. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282: 1145-7.
11. Xu RH, Peck RM, Li DS, Feng X, Ludwig T, Thomson JA. Basic FGF and suppression of BMP signaling sustain undifferentiated proliferation of human ES cells. Nat Methods 2005; 2: 185-90.
12. Amit M, Itskovitz-Eldor J. Maintenance of human embryonic stem cells in animal serum- and feeder layer-free culture conditions. Methods Mol Biol 2006; 331: 105-13.
13. Xu RH, Sampsell-Barron TL, Gu F, Root S, Peck RM, Pan G, et al. NANOG is a direct target of TGFbeta/activin-mediated SMAD signaling in human ESCs. Cell Stem Cell 2008; 3: 196-206.
14. Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. Cell 2003; 113: 643-55.
15. Young RA. Control of the embryonic stem cell state. Cell 2011; 144: 940-54.
16. Jaenisch R, Young R. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. Cell 2008; 132: 567-82.
17. Amit M, Itskovitz-Eldor J. Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. J Anat 2002; 200: 225-32.
18. Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR, Xie Z, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. Nature 2011; 480: 547-51.
19. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2001; 19: 1134-40.
20. Kirkeby A, Grealish S, Wolf DA, Nelander J, Wood J, Lundblad M, et al. Generation of regionally specified neural progenitors and functional neurons from human embryonic stem cells under defined conditions. Cell Rep 2012; 1: 703-14.
21. Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, Roepke TK, Kattman SJ, Kennedy M, et al. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population. Nature 2008; 453: 524-8.
22. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V, Fugate JA, Dupras SK, et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. Nat Biotechnol 2007; 25: 1015-24.
23. Kehat I, Khimovich L, Caspi O, Gepstein A, Shofti R, Arbel G, et al. Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2004; 22: 1282-9.
24. Van Laake LW, Van Hoof D, Mummery CL. Cardiomyocytes derived from stem cells. Ann Med 2005; 37: 499-512.
25. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. Cell 2013; 153: 1228-38.
26. Lög um tæknifrjóvgun og notkun kynfrumna og fósturvísa manna til stofnfrumurannsókna. Lagasafn. Íslensk lög 1. október 2009.
27. Rossant J, Mummery C. NOBEL 2012 Physiology or medicine: Mature cells can be rejuvenated. Nature 2012; 492: 56.
28. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-76.
29. Briggs R, King TJ. Transplantation of Living Nuclei From Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs. Proc Natl Acad Sci U S A 1952; 38: 455-63.
30. King TJ, Briggs R. Changes in the Nuclei of Differentiating Gastrula Cells, as Demonstrated by Nuclear Transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A 1955; 41: 321-5.
31. Waddington CH. The strategy of the gene. A discussion of some aspects of theoretical biology. Allen and Unwin Ltd, London 1957.
32. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. J Embryol Exp Morphol 1962; 10: 622-40.
33. Kolata G. Clone: The Road To Dolly, And The Path Ahead. William Morrow and Company Inc, New York 1998.
34. Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. Cell 2003; 113: 631-42.
35. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131: 861-72.
36. Gonzalez F, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Methods for making induced pluripotent stem cells: reprogramming a la carte. Nat Rev Genet 2011; 12: 231-42.
37. Chun YS, Byun K, Lee B. Induced pluripotent stem cells and personalized medicine: current progress and future perspectives. Anat Cell Biol 2011; 44: 245-55.

38. Li R, Liang J, Ni S, Zhou T, Qing X, Li H, et al. A mesenchymal-to-epithelial transition initiates and is required for the nuclear reprogramming of mouse fibroblasts. Cell Stem Cell 2010; 7: 51-63.
39. Samavarchi-Tehrani P, Golipour A, David L, Sung HK, Beyer TA, Datti A, et al. Functional genomics reveals a BMP-driven mesenchymal-to-epithelial transition in the initiation of somatic cell reprogramming. Cell Stem Cell 2010; 7: 64-77.
40. Polo JM, Hochedlinger K. When fibroblasts MET iPSCs. Cell Stem Cell 2010; 7: 5-6.
41. Santostefano KE, Hamazaki T, Biel NM, Jin S, Umezawa A, Terada N. A practical guide to induced pluripotent stem cell research using patient samples. Lab Invest 2015; 95: 4-13.
42. Terrenoire C, Wang K, Tung KW, Chung WK, Pass RH, Lu JT, et al. Induced pluripotent stem cells used to reveal drug actions in a long QT syndrome family with complex genetics. J Gen Physiol 2013; 141: 61-72.
43. Musunuru K. Personalized genomes and cardiovascular disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5: a014068.
44. Reinhardt P, Schmid B, Burbulla LF, Schondorf DC, Wagner L, Glatza M, et al. Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. Cell Stem Cell 2013; 12: 354-67.
45. Bellin M, Casini S, Davis RP, D'Aniello C, Haas J, Ward-van Oostwaard D, et al. Isogenic human pluripotent stem cell pairs reveal the role of a KCNH2 mutation in long-QT syndrome. Embo J 2013; 32: 3161-75.
46. Cyranoski D. Japanese woman is first recipient of next-generation stem cells 2014. 15.03.2015; nature.com/news/japanese-woman-is-first-recipient-of-next-generation-stem-cells-1.15915 - apríl 2015.
47. Pilot safety study of iPSC-based intervention for wet-type AMD 2013. 12.03.2015; riken-ibri.jp/AMD/english/research/index.html - apríl 2015.
48. Moretti A, Laugwitz KL, Dorn T, Sinnecker D, Mummery C. Pluripotent stem cell models of human heart disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: 49.
49. Li HL, Fujimoto N, Sasakawa N, Shirai S, Ohkame T, Sakuma T, et al. Precise Correction of the Dystrophin Gene in Duchenne Muscular Dystrophy Patient Induced Pluripotent Stem Cells by TALEN and CRISPR-Cas9. Stem Cell Reports 2015; 4: 143-54.
50. Fu Y, Sander JD, Reyon D, Cascio VM, Joung JK. Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs. Nat Biotechnol 2014; 32: 279-84.
51. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. Nat Protoc 2013; 8: 2281-308.
52. Tsai SQ, Wyvekens N, Khayter C, Foden JA, Thapar V, Reyon D, et al. Dimeric CRISPR RNA-guided FokI nucleases for highly specific genome editing. Nat Biotechnol 2014; 32: 569-76.
53. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. Cell 1987; 51: 987-1000.
54. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. Nature 2008; 455: 627-32.
55. Islas JF, Liu Y, Weng KC, Robertson MJ, Zhang S, Prejusa A, et al. Transcription factors ETS2 and MESP1 transdifferentiate human dermal fibroblasts into cardiac progenitors. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 13016-21.
56. Efe JA, Hilcove S, Kim J, Zhou H, Ouyang K, Wang G, et al. Conversion of mouse fibroblasts into cardiomyocytes using a direct reprogramming strategy. Nat Cell Biol 2011; 13: 215-22.
57. Qian L, Huang Y, Spencer CI, Foley A, Vedantham V, Liu L, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. Nature 2012; 485: 593-8.
58. Song K, Nam YJ, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. Nature 2012; 485: 599-604.

ENGLISH SUMMARY

Breakthrough in research on pluripotent stem cells and their application in medicine

Guðrún Valdimarsdóttir, Anne Richter

Embryonic stem cells are, as the name indicates, isolated from embryos. They are pluripotent cells which can be maintained undifferentiated or induced to differentiate into any cell type of the body. In 1998 the first isolation of human embryonic stem cells was successful and they became an interesting source for stem cell regenerative medicine. Only 8 years later pluripotent stem cells were generated by reprogramming somatic cells into induced pluripotent stem cells (iPSCs). This was a revolution in the way people thought of cell commitment during development. Since then, a lot of research has been done in understanding the molecular biology of pluripotent stem cells. iPSCs can be generated from somatic cells of a patient and therefore have the same genome. Hence, iPSCs have great potential application in medicine, as they can be utilized in disease modelling, drug screening and cell replacement therapy.

Dept. Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, BMC, University of Iceland

Key words: *pluripotent stem cells, differentiation, reprogramming, iPSCs, direct lineage reprogramming.*

Correspondence: *Guðrún Valdimarsdóttir gudrunva@hi.is*

NÝTT LYF

Actavis

Lymecycline Actavis 300 mg



Til meðferðar við miðlungsalvarlegum til alvarlegum þrymlabólum (acne vulgaris).

Lymecycline Actavis 300 mg (Hvert hylki inniheldur 408 mg af lymecýklíni sem jafngildir 300 mg af tetracýklíni.)

Lymecycline Actavis 300 mg, hart hylki. **Virkt innihaldsefni**: Hvert hylki inniheldur 408 mg af lymecýklíni sem jafngildir 300 mg af tetracýklíni. **Ábendingar:** Lymecýklín er ætlað til meðferðar við miðlungsalvarlegum til alvarlegum þrymlabólum (acne vulgaris). Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja. **Skammtar og lyfjagjöf:** *Fullorðnir:* Venjulegur skammtur við langtímameðferð gegn miðlungsalvarlegum til alvarlegum þrymlabólum er 1 hylki á dag tekið með a.m.k. hálfu glasi af vatni í uppréttri stöðu. Hylkið skal taka með léttri máltíð án mjólkurafurða. Meðferð skal haldið áfram í a.m.k. 8 vikur til 12 vikur, en hins vegar er mikilvægt að takmarka notkun sýklalyfja við eins stutt tímabil og hægt er og hætta notkun þeirra þegar frekari bati er ólíklegur. Meðferð skal ekki haldið áfram í meira en 6 mánuði. *Aldraðir*: Eins og á við um önnur tetracýklín er ekki þörf á sértækri skammtaaðlögun.*Börn:* Notkun er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 12 ára. Börnum eldri en 12 ára má gefa fullorðinsskammt. *Skert nýrnastarfsemi:* Útskilnaðarhraði tetracýklíns minnkar þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða og geta venjulegir skammtar þannig valdið uppsöfnun. Ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða er ráðlagt að minnka skammtinn og hugsanlega að hafa eftirlit með þéttni í sermi. **Frábendingar:** Lymecycline Actavis má ekki nota þegar um er að ræða ofnæmi fyrir lymecýklíni eða öðrum tetracýklínum eða einhverju hjálparefnanna, sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, börn yngri en 12 ára, meðgöngu og brjóstagjöf, samhliðameðferð með retínóíðum til inntöku og notkun er tengist altækum retínóíðum. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og hámarksverð í smásölu** (september 2015): 300 mg, 100 stk: 7.366 kr. **Afgreiðsluflokkur**: R. Greiðsluþátttaka: o. **Markaðsleyfishafi:** Actavis Group PTC ehf. **Frekari upplýsingar:** www.actavis.is, s: 550 3300. **Dagsetning síðustu samantektar um eiginleika lyfsins:** 10. febrúar 2015. *September 2015.*

HVÍTA HÚSIÐ / SÍA / Actavis 519012

Zovand

10 mg töflur

(zolpidem)

Gæðasvefn fyrir heilsuna

Meðferð við skammtíma svefnleysi

Mjög stuttur helmingunartími og hentar því þeim sem eiga erfitt með að sofna[1]

Svefnleysi getur:

- Aukið slysahættu
- Minnkað getu til að læra
- Aukið líkur á hjartasjúkdómum
- Valdið sykursýki
- Minnkað kynhvöt
- Valdið depurð og kvíða
- Haft slæm áhrif á húð
- Haft áhrif á minni



Svefnleysi er vítahringur sem Zovand getur rofið

Williams&Halls

Sérlyfjatexti á bls. 603

[1]Landlæknisembættið. (2008, október). *Um notkun benzódíazepín-lyfja. Leiðbeiningar um ábendingar, ávísun og stöðvun lyfjanotkunar.* Sótt af http://www.landlaeknir.is/servlet/file/store93/item2540/3701.pdf

Jólasjúkratilfelli Læknablaðsins 2015

Miðaldra prófessor með verk í vísifingri

Tómas Guðbjartsson, Engilbert Sigurðsson, Magnús Karl Magnússon

Höfundar eru allir prófessorar við læknadeild og komnir af léttasta skeiði.

Áður hraustur prófessor við virta læknadeild leitaði álits kollega sinna, geðlæknis og skurðlæknis, í sumarbústað á Þingvöllum vegna nokkurra daga sögu um verk í vísifingri hægri handar. Prófessorinn var greinilega miðaldra en hraustlegur að sjá og grannholda. Félagslegar aðstæður voru góðar. Við skoðun var hann hitalaus og áttaður á stað, stund og eigin persónu. Tal var eðlilegt þótt hann hefði drukkið nokkur glös af dýrindis rauðvíni fyrr um kvöldið. Hreyfingar voru óheftar en vísifingur bólginn í kringum nöglina eins og sýnt er á mynd 1.

Hver er greiningin?

Hvaða orsakir koma helst til greina?



Middle aged professor with pain in index finger

Mynd 1.

Svar við jólasjúkratilfelli 2015

Sýking við fingurnögl (paronychia digiti)

Greiningin í þessu tilfelli er býsna augljós: sýking við fingurnögl (*paronychia professuri*). Orsökin er hins vegar langt frá því að vera einföld, eins og vikið verður að síðar. Bráðasýking við fingurnögl er algengt vandamál sem oftast orsakast af bakteríusýkingu og er *Staphylococcus aureus* algengasti sýkingarvaldurinn. Þekktir áhættuþættir eru ónæmisbæling, sykursýki og skert blóðrás út í fingur.[1] Einnig er aukin áhætta hjá þeim sem naga neglur eða sjúga fingur sína í sífellu.[1] Enginn þessara áhættuþátta átti við í okkar tilfelli, nema þá helst síðastnefndu atriðin sem prófessorinn neitaði þó alfarið. Sjálfur ávísaði hann á sig sýklalyfinu díkloxacillíni, 250 mg fjórum sinnum á dag, og snarminnkaðu einkenni á nokkrum dögum ($p<0,0001$). Varð hann einkennalaus innan viku og hefur getað stundað kennslu síðan án teljandi vandræða. Sem er ánægjulegt fyrir hann og vonandi nemendur hans einnig.

Góð saga er forsenda réttrar greiningar í læknisfræði, eins og Guðmundur Þorgeirsson prófessor hefur minnt íslenska læknanema á svo áratugum skiptir. Í þessu tilfelli hafði sjúklingurinn tekið í notkun forláta erfðagrip, upptrekkjanlegt Raymond Weil gullúr (sjá mynd 2). Kom í ljós að hann notaði „ulnar" hluta hægri vísifingurs til að trekkja upp úrið. Viku fyrir umrædda sumarbústaðaferð varð hann var við roða í kringum nöglina sem ágerðist með graftarmyndun og bólgu. Þrátt fyrir strangt sérnám í lyflækningum erlendis og prófessorsstöðu í lyfjafræði við virtan innlendan háskóla, var reynd meðferð með heitum bökstrum, þrisvar á dag. Því miður, en eins og búast mátti við, án árangurs. Við nánari skoðun á fésbókarsíðu prófessorsins kom hins vegar eftirfarandi færsla í ljós: *„Mér fannst ég vera kornungur áðan. Fór til Gilberts úrsmiðs með fína úrið hans pabba sem hefur ekki verið notað lengi. Bað um nýtt batterí. Gilbert horfði meðaumkunaraugum á unga manninn. Tók úrið og trekkti það upp og rétti mér aftur. Þessi unga kynslóð!"*

Líklegt verður að teljast að þessi beitta gagnrýni úrsmiðsins hafi leitt til áráttubundnar upptrekkingar á armbandsúrinu og teljist því til beins orsakavalds sýkingarinnar. Þrátt fyrir leit í gagnasafni PubMed hefur ekki fundist nein vísindagrein eða sjúkratilfelli sem lýsir tengingu milli sýkingar í fingri og upptrekkingar á úri. Við teljum því að hér sé um einstakt tilfelli að ræða og hið fyrsta sinnar tegundar sem lýst er á heimsvísu. Ótvíræður styrkur er að um er að ræða tilfelli frá heilli þjóð. Tilfellið er þó ekki síst lærdómsríkt fyrir þær sakir að gagnlegt er að kíkja á fésbókarfærslur sjúklinga áður en komist er að sjúkdómsgreiningu. Þetta á sérstaklega við í flóknu tilfelli eins og þessu, ekki síst þegar geðlæknir og skurðlæknir reyna sig við sjúkdóma sem þeir vita ekkert um. Höfundar þessa jólasjúkratilfellis telja vafasamt að mæla með upptrekkjanlegum armbandsúrum, enda sýkingar sem þessar engin lömb að leika sér við.



Mynd 2. *Úrið umrædda.*

Heimild

1. Shafritz AB, Coppage JM. Acute and chronic paronychia of the hand. J Am Acad Orthop Surg 2014; 22: 165-74.

Það skal tekið fram að sjúklingurinn gaf leyfi fyrir birtingu þessa tilfellis en hvorki náðist í úrsmiðinn né úraframleiðandann Raymond Weil.



Hindrum áhrif nikótíns

og hjálpum reykingamönnum að hætta að reykja

CHAMPIX hindrar áhrif nikótíns. Eins og nikótín veldur það losun dópamíns, en í minna magni, og dregur þannig úr jákvæðri upplifun af reykingum, auk þess að minnka nikótínþörf og fráhvarfseinkenni.[1-4]

Með þessu ryfur CHAMPIX lyfjafræðilegar ástæður fíknar hjá reykingamönnum.[5]

Aðstoðaðu skjólstæðinga þína við að hætta að reykja og losna við nikótínfíkn með CHAMPIX[1]

Hættum að reykja án nikótíns

CHAMPIX® ▼
varenicline tartrate

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Heimildir:
1. Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CHAMPIX.
2. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG et al. Varenicline: an a4β2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J Med Chern 2005; 48:3474-3477.
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an a4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. JAMA 2006; 296:47-55.
4. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an a4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. A randomized controlled trial. JAMA 2006; 296:56-63.
5. Benowitz NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, andTherapeutics.Annu Rev Pharmacol Toxico 2009; 49:57-71.

▼CHAMPIX (vareniclin) 0,5 mg og 1 mg filmuhúðaðar töflur

Ábendingar: CHAMPIX er notað hjá fullorðnum til að hætta reykingum. **Skammtar:** Ráðlagður skammtur er 1 mg vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi: Dagur 1-3: 0,5 mg einu sinni á sólarhring. Dagur 4-7: 0,5 mg tvisvar á sólarhring. Dagur 8 til lok meðferðar: 1 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. CHAMPIX meðferð skal venjulega hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag. Meðferð með CHAMPIX skal standa yfir í 12 vikur. Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótarmeðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi. Íhuga skal að leyfa sjúklingum sem ekki hafa getu eða vilja til að hætta snögglega að reykja að minnka reykingarnar smám saman með CHAMPIX. Sjúklingar ættu að draga úr reykingum á fyrstu 12 meðferðarvikunum og hætta þeim í lok þess tímabils. Sjúklingar skulu því næst halda áfram að taka CHAMPIX í 12 vikur til viðbótar, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur. Sjúklingar, sem langar til að hætta að reykja en tókst ekki að hætta meðan á fyrri meðferð með CHAMPIX stóð, eða byrjuðu aftur eftir meðferðina, geta haft gagn af því að reyna aftur að hætta að reykja með CHAMPIX. Sjúklingar sem ekki þola aukaverkanir CHAMPIX geta fengið skammtinn minnkaðan niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir. Minnka má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæsna nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum. Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvar-lega nýrnabilun er 1 mg CHAMPIX einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Ekki hefur verið enn sýnt fram á öryggi og verkun CHAMPIX hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. CHAMPIX er til inntöku og töflurnar á að gleypa heilar með vatni. CHAMPIX má taka með eða án matar.
Frábendingar: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is.
CHAMPIX er undir sérstöku öryggiseftirliti. Vinsamlega tilkynnið allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Markaðs- leyfishafi: Pfizer Limited. Pakkningar og verð 1. september 2015: Upphafspakkning (0,5 mg 11 stk+1 mg 42 stk): 15.611 kr. 8 vikna framhaldspakkning (1 mg, 112 stk): 26.658 kr. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðslu- þátttaka: 0. Stytt samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) byggð á SmPC dags. 24. júní 2015.
Ef óskað er eftir frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: Icepharma hf., Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.

PF151002 / EUCHAM1925



Brintellix® (vortioxetín)

– nýtt þunglyndislyf með fjölþætta verkun til meðferðar á alvarlegum þunglyndisköstum hjá fullorðnum[1]

Verkunarháttur[1]
Brintellix (vortioxetín) er nýtt þunglyndislyf með fjölþætta verkun.

Verkun[1]
Verkun Brintellix (vortioxetín) hefur verið rannsökuð samkvæmt klínískri áætlun með fleiri en 6.700 sjúklingum.

Vitsmunaleg færni[2,3]
Brintellix (vortioxetín) bætir vitsmunalega færni marktækt samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi (MDD).

Þolanleiki[1,4,5,6]
Brintellix (vortioxetín) þolist vel.

Skammtar[1]
10mg
Upphafs- og viðhaldsskammtur Brintellix (vortioxetín) er 10 mg einu sinni á dag fyrir fullorðna yngri en 65 ára.

IS-BRIN-2014.11-00001504

1) Brintellix (vortioxetín) samantekt á eiginleikum lyfsins, sjá www.serlyfjaskra.is.
2) Katona C et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(4): 215-223.
3) McIntyre RS et al. Int. J. Neuropsychopharmacology 2014 doi:10. 1017/S1461145714000546.
4) Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(15): 589-600.
5) Baldwin DS et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2012; 22(7): 482-491.
6) Boulenger JP et al. J Psychopharmacol. 2012; 26(11): 1408-1416.

Sérlyfjatexti á bls. 617

Lundbeck

vistor

Vistor hf Hörgatún 2 210 Garðabær

Er tími frekjuhundsins liðinn?

Hildur Svavarsdóttir

heimilislæknir
heilsugæslustöðinni
Hvammi



hildursvavarsdottir@hotmail.com

Þessa spurningu glímdu ráðstefnugestir við á ráðstefnu um þjónandi forystu sem haldin var á Bifröst í septembermánuði síðastliðnum. Spurningin er um margt forvitnileg að mínu viti og þeir sem hafa áhuga geta með aðstoð leitarvélarinnar Google kynnt sér niðurstöður úr samtölum hópa á ráðstefnunni. Nú gætu lesendur einnig hugsað með sér hvers vegna í ósköpunum ég er að velta þessari spurningu upp hér á síðum *Læknablaðsins*. Ég held að hugsunin um foringjann sem er aleinn og ískalt á toppnum á valdapíramídanum sé ekki í samræmi við kröfur nútímans um stjórnarhætti í heilbrigðisþjónustu. Hugsunin um alræðisvald yfir peðunum sem eiga að afkasta sem flestu á færibandinu eins og í dósaverksmiðju gengur ekki upp í þjónustu við misveika einstaklinga sem eiga kannski allt sitt og sinna undir því að vel takist til. Frústreraður og útpíndur starfsmaður á ekki mikið eftir til að gefa af sér, hann er búinn með súrefnið sitt og á ekkert aflögu. Hann reynir bara að hlaupa eins hratt og hann getur og ef hann hrasar, er það þá honum að kenna eða stjórnandanum sem lætur færibandið ganga svo hratt að starfsmaðurinn hefur ekki undan? Stjórnandinn á toppnum er ekki sá sem veit allt best um hvað þarf og hvað er rétt við aðstæðurnar sem skapast á gólfinu. Þetta á alveg sérstaklega við í samskiptum við veikt fólk. Vissulega eigum við öll margt sameiginlegt en hver og einn skjólstæðingur er sérstakur og aðstæður hans eru einstakar. Það þekkir enginn betur en sá sem sinnir viðkomandi mest. Þegar leitað er til okkar í heilbrigðisþjónustunni er ekki verið að kaupa fjöldaframleiddan dósamat úr lúgusjoppu. Skjólstæðingurinn er að leita til fagmanns með áralangt nám að baki og iðulega áratugareynslu og jafnvel áralanga þekkingu á nákvæmlega þessum einstaklingi, fjölskyldu hans og aðstæðum eins og oft er í heilsugæslunni. Stjórnendur í heilbrigðisþjónustu verða að gera sér grein fyrir þessu og átta sig á því að það er ekki hægt að skipta fólki út eins og tannhjóli í vél. Þeir verða að skilja að auður „fyrirtækisins“ felst í þekkingu og reynslu fagmannsins sem „viðskiptavinurinn“ leitar til með sín mál. Það er starfsfólkið, fagmennirnir á gólfinu, sem eru sérfræðingarnir og hinir sönnu stjórnendur og leiðtogar. Hlutverk þess sem formlega kallast stjórnandinn er því einungis að skapa aðstæður og umhverfi fyrir fagmennina til að sinna störfum sínum sem best og þá gerast kraftaverkin sem við verðum sem betur fer svo oft vitni að í daglegu amstri okkar.

Stjórn LÍ

Þorbjörn Jónsson, *formaður*
Orri Þór Ormarsson, *varaformaður*
Björn Gunnarsson, *gjaldkeri*
Magdalena Ásgeirsdóttir *ritari*
Arna Guðmundsdóttir
Hildur Svavarsdóttir
Magnús Baldvinsson
Tinna Harper Arnardóttir
Þórarinn Ingólfsson

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

LÆKNING

Er búinn að opna lækningastofu í Lækningu, Lágmúla 5, Reykjavík

Sérgrein: bæklunarskurðlækningar.

Tímapantanir í síma 590 9200
Brynjólfur Y. Jónsson dr med.
Læknanr 0477

„Í samræmi við hugmyndafræði nýs svæðisskipulags“

– segir Ásdís Hlökk Theodórsdóttir forstjóri Skipulagsstofnunar um skipulag Landspítalalóðarinnar og nágrennis í Vatnsmýrinni



„Það er að mínu mati úrelt hugsun í skipulagsmálum að setja stórar stofnanir niður á jaðri byggðar þar sem þær eru fyrst og fremst aðgengilegar með einkabíl. Það er hugmyndafræði sem flest samfélög hafa horfið frá í skipulagsmálum og leysir í rauninni engan vanda, en viðheldur því ástandi sem verið er að reyna að breyta í skipulagsmálum höfuðborgarsvæðisins,“ segir Ásdís Hlökk Theodórsdóttir forstjóri Skipulagsstofnunar.

Hávar Sigurjónsson

„Hugmyndafræðin sem birtist í svæðisskipulagi höfuðborgarsvæðisins og aðalskipulagi Reykjavíkur, sem byggist á þéttingu byggðarinnar, lifandi borgarumhverfi, auknum hlut almenningssamgangna og að beina skyldri atvinnustarfsemi í ákveðna klasa innan svæðisins, rímar vel við staðsetningu nýs Landspítala við Hringbraut,“ segir Ásdís Hlökk og bætir því við að alltaf séu til staðar valkostir í allri skipulagsvinnu.

„Spítalastarfsemi er í eðli sínu þannig að hún er plássfrek og varðar marga; hún þarf að vera aðgengileg fyrir stóran hóp starfsmanna og mikinn fjölda skjólstæðinga. Þar sem um háskólasjúkrahús er að ræða vegur einnig þungt nálægð og samspil við aðra kennslu- og vísindastarfsemi sem tengist spítalanum, menntun heilbrigðisstarfsfólks og rannsóknir á heilbrigðissviði.“

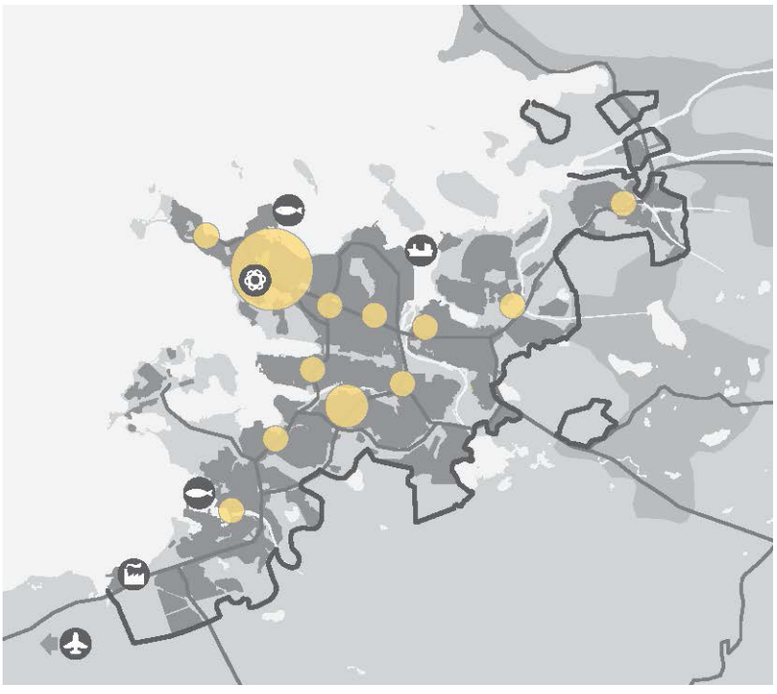
Í nýjasta aðalskipulagi Reykjavíkur sem nær til ársins 2030 segir um Vatnsmýrarsvæðið: „Annar grundvallarþáttur í atvinnuþróun borgarinnar felst í að til verði klasi menntunar, rannsókna, vísinda og heilbrigðisþjónustu á Vatnsmýrarsvæðinu.” Uppbygging nýs Landspítala á Hringbrautarlóðinni er í samræmi við þetta skipulagssjónarmið og er í rauninni þungamiðja hugmyndarinnar.

„Það er líka mikilvægt að huga að nánari útfærslu byggðarinnar, ekki síst þegar byggt er að gróinni byggð eins og á við um Landspítala við Hringbraut. Það hefur að mínu mati orðið mikil framför í útfærslu fyrirhugaðrar byggðar á þessu svæði burtséð frá því hvaða starfsemi á að fara þar fram. Nánari útfærsla byggðar skiptir alltaf miklu máli, þar sem byggðin mótar umgjörð um okkar daglega líf. Það er kjarni allrar skipulagsvinnu í þéttbýli. Núverandi skipulagstillögur við Hringbraut falla mun betur að þeirri byggð og starfsemi sem fyrir er í nágrenninu en eldri skipulagstillögur gerðu,“ segir Ásdís Hlökk sem lýsir hlutverki Skipulagsstofnunar sem ráðgefandi samstarfsaðila við sveitarfélögin sem í hlut eiga hverju sinni.

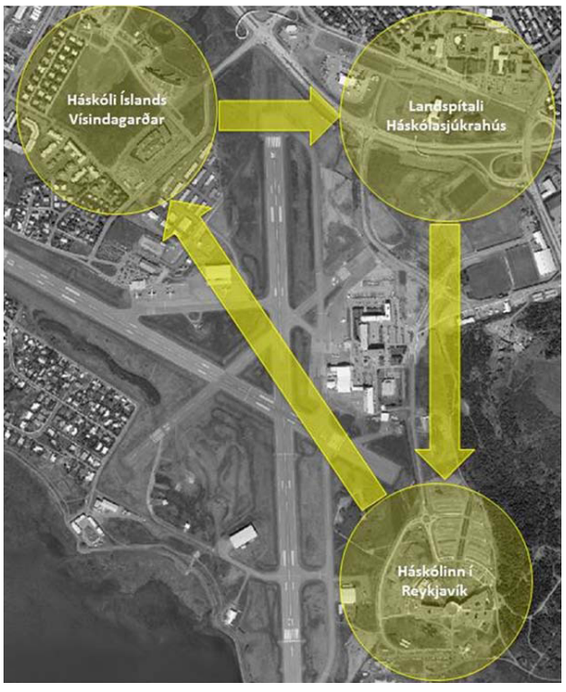
„Skipulagsmálin eru fyrst og fremst á ábyrgð sveitarfélaganna á höfuðborgarsvæðinu en skipulagið er engu að síður háð staðfestingu og eftirliti Skipulagsstofnunar fyrir hönd ríkisins. Ef við skoðum myndina frá hinu stóra til hins smáa þá gengur þetta þannig fyrir sig að sveitarfélögin á höfuðborgarsvæðinu móta svæðisskipulag í sameiningu og síðan gerir hvert og eitt þeirra aðalskipulag fyrir sig og enn ítarlegra deiliskipulag fyrir tiltekin svæði og uppbyggingarreiti.”

Þétting byggðar og auknar almenningssamgöngur

Í nýju svæðisskipulagi sem sveitarfélögin á höfuðborgarsvæðinu samþykktu fyrr á þessu ári kveður við nokkuð nýjan tón frá eldra skipulagi.



„Í svæðisskipulagi höfuðborgarsvæðisins er skyldri atvinnustarfsemi beint í ákveðna klasa innan svæðisins.“



Í nýjasta aðalskipulagi Reykjavíkur sem nær til ársins 2030 segir um Vatnsmýrarsvæðið: „Annar grundvallarþáttur í atvinnuþróun borgarinnar felst í að til verði klasi menntunar, rannsókna, vísinda og heilbrigðisþjónustu á Vatnsmýrarsvæðinu.”

„Nýja svæðisskipulagið horfir yfir farinn veg og hvernig byggðin á höfuðborgarsvæðinu hefur þróast en nú er stillt upp valkostum og spurt hvort við viljum halda áfram að þenja byggðina út eða hvort við viljum halda okkur innan þeirra byggðarmarka sem nú eru til staðar. Eða ætlum við að fara bil beggja? Þessir valkostir eru greindir í þaula með tilliti til byggðarinnar og einnig samgangna. Í samgöngum lýtur þetta ekki síst að áætluðum kostnaði við uppbyggingu innviða til þess að anna þeirri umferð sem spáð er á næstu áratugum. Niðurstaða þessarar vinnu var afdráttarlaus hvað það varðar að marka byggðinni skýr mörk og beina vexti hennar innávið og þétta núverandi byggð. Þetta þýðir að á næstu árum og áratugum erum við að horfa til svæða innan höfuðborgarsvæðisins sem eru auð eða vannýtt, eða tími kominn á endurnýjun bygginga eða svæða þar sem nú er starfsemi sem af einhverjum ástæðum er talin mega víkja.“

Hér er kannski komið að kjarna hinnar nýju hugsunar í skipulagsmálum höfuðborgarsvæðisins sem um langan aldur setti einkabílinn í algjöran forgang og þróun byggðarinnar á síðasta fjórðungi 20. aldar tók fyrst og fremst mið af sem helsta ferðamáta íbúanna. „Tilgangur þessarar áherslubreytingar er auðvitað margþættur en er þó ekki síst sá að gefa íbúunum val um ólíka ferðamáta: almenningssamgöngur, hjólreiðar og göngu, auk einkabílsins. Í nýja svæðisskipulaginu er að finna mikilvægar áherslubreytingar sem við höfum ekki séð hérlendis fyrr með jafn afgerandi hætti.“

Áherslubreytingarnar felast ekki hvað síst í því að draga úr notkun einkabíla og leggja aukna áherslu á almenningssamgöngur en með þéttingu byggðarinnar og styttingu vegalengda sem íbúar þurfa að fara til vinnu eða sækja verslun og þjónustu verður raunhæfara að nýta aðra ferðamáta en einkabílinn. „Þetta kallar sannarlega á breytingar í skipulagi almenningssamgangna, gera þær aðgengilegri og ferðir tíðari, sérstaklega á annatímum. Það er einfalt reikningsdæmi að eftir því sem fleiri nota almenningssamgöngur fækkar bílum á götunum og þörfin fyrir aukin umferðarmannvirki eykst því ekki jafnhratt og íbúafjöldi. Í áætlununum sem ná fram til ársins 2040 er gert ráð fyrir að hlutfall einkabíla í umferðinni á höfuðborgarsvæðinu minnki úr 75% í 58% og þó það sé kannski ekki sláandi minnkun er það verulegt miðað við þá stöðugu aukningu sem átt hefur sér stað frá því um 1980 til dagsins í dag.“

Hugmyndafræði sem horfið er frá

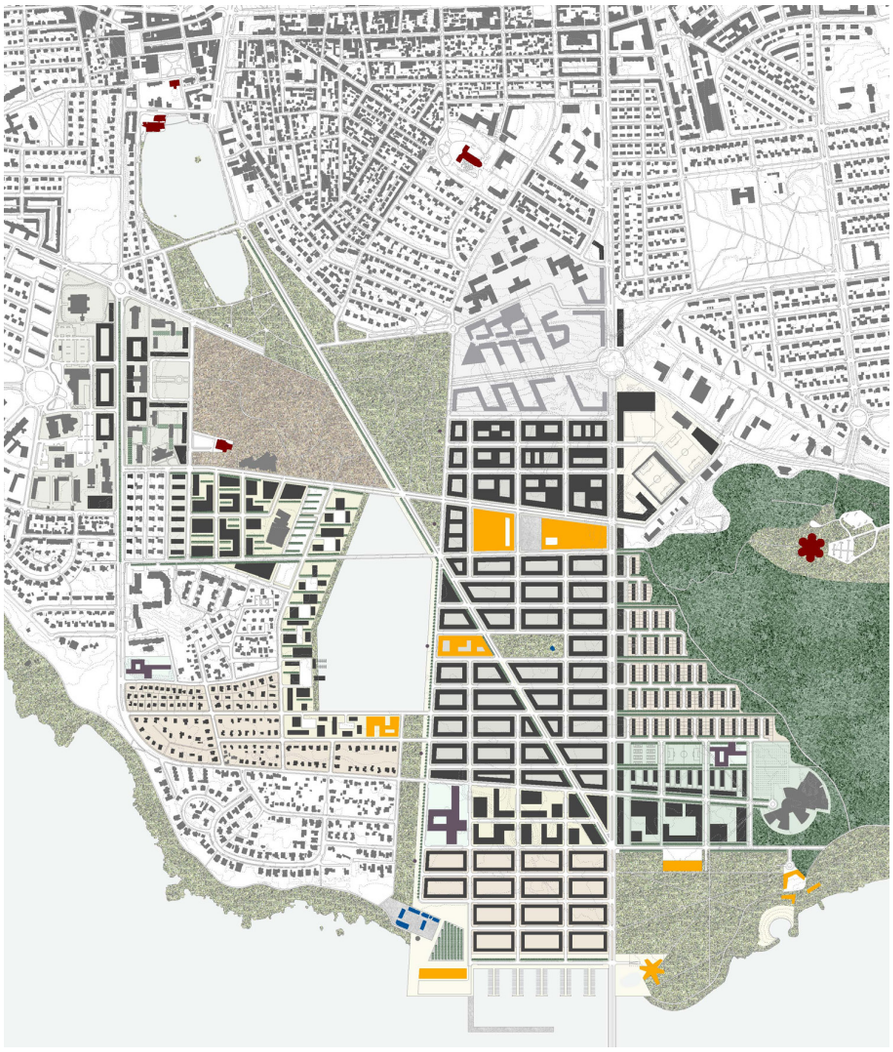
Sett hafa verið spurningarmerki við nægilega gott aðgengi að nýjum Landspítala við Hringbraut og að betra væri að byggja hann annars staðar þar sem aðgengi væri betra.

„Ef svæðis- og aðalskipulag fyrir næstu áratugi væri byggt á sömu hugmyndafræði og eldra skipulag, væri þetta að mínu mati réttmætari gagnrýni. En með breyttum áætlunum um þróun byggðarinnar og samsetningu umferðar eru þetta í rauninni óþarfa áhyggjur að miklu leyti. Það er að mínu mati úrelt hugsun í skipulagsmálum að setja stórar stofnanir niður á jaðri byggðar þar sem þær eru fyrst og fremst aðgengilegar með einkabíl. Það er hugmyndafræði sem flest samfélög hafa horfið frá í skipulagsmálum og leysir í rauninni engan vanda, en viðheldur því ástandi sem verið er að reyna að breyta í skipulagsmálum höfuðborgarsvæðisins. Að nokkru leyti virðist gagnrýnin á staðsetningu nýs Landspítala við Hringbraut

byggð á því að gagnrýnendur þekkja ekki nægilega vel þær skipulagshugmyndir sem unnið er eftir á höfuðborgarsvæðinu. Umferð til og frá Vatnsmýrarsvæðinu hefur verið rannsökuð um árabil og vandlega skoðað á hvaða tímum álagið er mest og hvernig megi stýra umferðinni þannig að hún gangi sem jafnast fyrir sig. Það er hægt að gera á ýmsan annan hátt en að bæta við akreinum. Og umferðartölurnar gefa ekki tilefni til að fara í miklar fjárfestingar í gatnakerfinu vegna fyrsta áfanga Landspítalans. En það er engu að síður ljóst að á næstu árum munu sveitarfélögin á höfuðborgarsvæðinu þurfa að fara í stórar fjárfestingar í samgöngumálum. En þær verða með aukinni áherslu á almenningssamgöngur og einnig á möguleika íbúanna til að hjóla eða ganga.“

Breytt borgarmenning kallar á breyttar áherslur

Gert er ráð fyrir að á næstu 25 árum muni íbúum á höfuðborgarsvæðinu fjölga um 70.000. „Til að mæta þessari fjölgun þurfum við að hafa húsnæði, atvinnu, verslun og þjónustu og samgöngur í lagi. Ef við héldum sama striki og var síðustu 25 árin myndi einkabílum fjölga jafnmikið. Það hefur verið ákveðið að stefna frekar að því að auka valkosti í ferðamátum innan svæðsins. Þetta er grundvallarstefnubreyting í skipulagsmálum höfuðborgarsvæðisins en um leið sambærileg stefna og við sjáum í svipuðum borgum í löndunum í kringum okkur. Það samrýmist ekki best þessum hugmyndum að staðsetja Landspítalann úti á jaðrinum.“



Vorið 2007 var efnt til alþjóðlegrar samkeppni um framtíðarskipulag Vatnsmýrarsvæðisins án flugvallarins og bárust 136 tillögur. Úrslitin voru birt í febrúar 2008 með veglegri sýningu og útgáfu bókar með kynningu á öllum tillögum. Myndin sýnir verðlaunatillöguna frá arkitektastofu Graeme Massie í Edinborg.



Verðlaunatillagan gerði ráð fyrir skemmtibátahöfn í Nauthólsvík og hér má sjá hugsýn arkitektanna um sumarstemmningu á bryggjusvæðinu.

Læknar eru hvattir til að koma á framfæri við ritstjórn eða pistlahöfund ábendingum um efni.



Dögg Pálsdóttir

lögfræðingur
Læknafélags Íslands

Dogg@lis.is

Ráðningarsamningur og launaviðtal

Eitt meginmarkmið Læknafélags Íslands í kjaraviðræðum þeim sem leiddu til nýs kjarasamnings hinn 7. janúar 2015 var að stækka launatöflu lækna. Þetta markmið náðist. Frá 1. janúar síðastliðnum gildir ný og stærri launatafla fyrir lækna. Í gömlu launatöflunni voru fjórir launaflokkar, 100 fyrir kandídata, 200 fyrir almenna lækna, 300 fyrir sérfræðilækna og 400 fyrir yfirlækna. Launaflokkarnir eru nú 100 fyrir kandídata, 200-205 fyrir almenna lækna, 300-307 fyrir sérfræðilækna og 400-407 fyrir yfirlækna.

Í fylgiskjali II með kjarasamningnum er nánar lýst starfsbundnum þáttum sem hafa vægi til launahækkunar, annaðhvort tímabundið eða varanlega. Læknar geta að hámarki hækkað um fimm launaflokka á grundvelli þessara viðbótarþátta.

Með viðbótarþáttum er átt við starfsbundna þætti sem umbuna skal fyrir sérstaklega. Viðbótarþættirnir sem hér koma til skoðunar snúa að stjórnun, kennslu, gerð vaktaáætlana, sérstökum verkefnum, rannsóknum, gæðastarfi, teymisvinnu, þróunarvinnu, nýsköpunarvinnu, auknu aðgengi að þjónustu og sérþekkingu. Viðbótarþáttunum er nánar lýst í fylgiskjali og vísast til þess. Kjarasamningurinn ásamt bókunum og fylgiskjölum er aðgengilegur á bæði innri og ytri vef heimasíðu Læknafélags Íslands undir flipanum Kjaramál.

Hækkanir samkvæmt fylgiskjali II miðast við 1. júní 2015. Af ýmsum ástæðum dróst undirbúningsvinna vegna þessa. Heilbrigðisstofnanir hafa nú fengið bréf frá fjármála- og efnahagsráðuneytinu þar sem fram kemur að mikilvægt sé að stofnanir fari að greiða læknum laun í samræmi við fylgiskjal II um nýtingu starfsbundinna þátta. Í bréfinu segir: „Eðlilegast er að stofnanir efni til starfsmannasamtala við lækna til að ræða mögulegar hækkanir samkvæmt fylgiskjali II.“

LÍ hvetur lækna til að kalla sem fyrst eftir starfsmannasamtali vegna fylgiskjals II. Góður undirbúningur slíks samtals er mikilvægur og minnt er á mögulegan stuðning frá starfsmönnum félagsins vegna þess undirbúnings.

Nýr kjarasamningur gefur læknum sem eru að ráða sig til starfa nýja og aukna möguleika til að semja um laun sín. LÍ gengur út frá því að áður en læknir ræður sig til starfa þurfi launagreiðandinn að semja við hann um þau laun sem hann fær fyrir starf sitt og þá starfsbundnu þætti sem hann tekur að sér gegn viðbótarlaunum. LÍ lítur svo á að þegar almennur læknir eða sérfræðilæknir ræður sig til starfa á heilbrigðisstofnun fari fram launaviðtal þar sem fulltrúi stofnunar og læknirinn semja um launin. Það er skoðun LÍ að það sé ekki lengur sjálfgefið að byrjunarlaun almennra lækna sé launaflokkur 200 og sérfræðinga 300. Í grein 3.2.1 í kjarasamningnum segir skýrt að læknir raðist í launaflokk 200-205 og læknir með sérfræðileyfi raðist í launaflokka 300-307. Hvar innan 200 launaflokksins almenni læknirinn raðast og hvar innan 300 launaflokksins sérfræðingur raðast getur aldrei orðið annað en samningsatriði milli læknis / sérfræðings og launagreiðanda og tekur mið af því hvaða verkefni viðkomandi tekur að sér, umfram daglegar starfsskyldur, sem umbuna skuli fyrir sérstaklega samkvæmt reglum fylgiskjals II.

Lögum samkvæmt ber að gera ráðningarsamning við hvern og einn lækni, áður en hann hefur störf. Þetta er áréttað í grein 2.1.1 í kjarasamningi lækna. LÍ hvetur lækna til að gæta þess að skrifa ekki undir ráðningarsamning fyrr en þeir hafa fengið launaviðtal þar sem laun eru ákveðin. LÍ veit til þess að sumar heilbrigðisstofnanir hafa skorast undan slíkum launaviðtölum og jafnvel gengið svo langt að raða læknum sem hefja störf einhliða í launaflokk.

Þetta telur LÍ vinnubrögð sem ekki er unnt að una við. Laun eru samningsatriði og nýr kjarasamningur gefur talsvert svigrúm fyrir lækna til að semja um laun sín. LÍ þekkir dæmi þess að þrátt fyrir nýjan kjarasamning raði stofnanir læknum í launaflokk 200 eða 300 við ráðningu og lofi launaviðtali „seinna“. Svo líður og bíður og ekkert verður af launaviðtali. Þá þekkir LÍ dæmi þess að læknum hafi verið stillt upp við að „verða að skrifa undir ráðningarsamning“ þó launaviðtal hafi ekki farið fram svo unnt sé að opna fyrir þá aðgang að tölvukerfum stofnunar og fleiru álíka. LÍ telur að slík vinnubrögð eigi ekki að tíðkast. Það er ábending LÍ til félagsmanna sinna að skrifa aldrei undir ráðningarsamning og hefja aldrei störf hjá heilbrigðisstofnun fyrr en skýrt hefur verið samið um það í launaviðtali milli hans og launagreiðanda hver launakjörin verði.

Það er ekki sjálfsagt að taka fyrsta tilboði um laun. Fylgiskjal II spilar hér sterkt inn í og læknir þarf að gæta þess að taka ekki að sér starfsbundna þætti skv. því án þess að fá fyrir það umbun með röðun í hærri launaflokk. Það skiptir miklu að undirbúa launaviðtalið vel. Starfsmenn LÍ eru læknum til stuðnings í þeim undirbúningi. Læknar geta leitað til skrifstofu LÍ og fengið margvíslegar upplýsingar bæði um kjarasamninginn og hver launakjör lækna eru samkvæmt þeim gögnum sem LÍ hefur undir höndum.

Heimildir

1. Kjarasamningurinn er hér: lis.is/Assets/Kjarasamningar/2014.01.07-Kjarasamningur%20L%C3%8D_N%C3%9DR.pdf
2. Frétt á innri vef heimasíðu LÍ um fylgiskjal II: innri.lis.is/forsida/frettir/nanar/7951/bokun-4-og-fylgiskjal-ii-med-kjarasamningi-
3. Bréfið er á innri vef heimasíðu LÍ: innri.lis.is/Assets/Fr%C3%A9ttir/L%C3%A6knaf%C3%A9l%20%C3%ADsl%20br%C3%A9f.pdf

Engin heilsa án geðheilsu

Rætt við Nönnu Briem kennslustjóra í geðlækningum og Ísafold Helgadóttur sérnámslækni

Hávar Sigurjónsson

Hægt hefur verið að stunda sérnám í geðlækningum á Íslandi um nokkuð langt skeið en að sögn Nönnu Briem kennslustjóra og yfirlæknis komst sérnámið í fastar og skipulegar skorður árið 2003 þegar fyrsti kennslustjórinn í geðlækningum var skipaður. „Áður var þetta meira spurning um að deildarlæknir safnaði tíma á deild en frá 2003 höfum við byggt upp og þróað gott sérnám sem stenst vel samanburð við erlend prógrömm. Í dag erum við með kennsluskrá og skýra marklýsingu eins og ný reglugerð um sérnám, sem tók gildi í vor, kveður á um. Samkvæmt reglugerðinni hefur námstíminn lengst úr 54 mánuðum í 60 sem gefur okkur aukið svigrúm til skipulags námsins."

Ásamt kennslustjóra er starfandi kennsluráð í geðlækningum en í því sitja einnig Ísafold Helgadóttir sérnámslæknir, Guðrún Dóra Bjarnadóttir geðlæknir og Engilbert Sigurðsson yfirlæknir og prófessor í geðlækningum.

Þær Nanna og Ísafold urðu fyrir svörum þegar *Læknablaðið* leitaði eftir upplýsingum um tilhögun sérnámsins í geðlækningum.

„Eins og staðan er nú eru 9 læknar í sérnámsprógramminu, en mest hafa þeir verið 12. Námslæknar í heimilislækningum taka einnig hluta náms síns hér á geðsviði Landspítalans," segir Nanna. „Aðsóknin í sérnámið hefur verið góð og við höfum hingað til getað tekið við flestum sem hafa sýnt sérnáminu áhuga."

Námið er vel skipulagt

Þær lýsa náminu þannig að tvo daga í mánuði eru fastir skipulagðir kennsludagar „Þá mæta námslæknarnir inn á Kleppspítala og hlýða á fyrirlestra um ýmsa þætti geðlækninga."

Ísafold bætir því við að þetta fyrirkomulag, að hafa kennsluna á Kleppi þar sem næði er til að einbeita sér eingöngu að henni, hafi gefið góða raun. „Þá er ekkert sem truflar og enginn er að skjótast frá til að sinna vinnutengdum verkefnum. Það er skyldumæting fyrir sérnámslækna í kennsluna en ef kennsludagur hittir á hvíldardag í tengslum við vakt má flytja hvíldardaginn til

Fyrirlestraprógrammið er sett upp í tveggja ára blokk. Til viðbótar er boðið upp á kennslu og handleiðslu í hugrænni atferlismeðferð sem tekur tvö ár og psychodýnamískri samtalsmeðferð. Þá er farið í vettvangsheimsóknir á aðrar stofnanir og önnur úrræði í geðheilbrigðisþjónustunni utan spítalans.

Hver námslæknir fær skipaðan handleiðara sem fylgir honum í gegnum allt námið og skilar árlega matsskýrslu um framgang og fylgist vel með hvernig námið gengur á öllum stigum. Námslæknirinn sjálfur gerir einnig mat á framgangi og kennslustjóri, prófessor og handleiðari fara yfir þessi möt á fundum með námslækninum árlega. Þá höfum við um nokkurra ára skeið haft aðgang að bandarísku prófi í geðlækningum, PRITE (*psychiatric residency in training examination*), sem fer fram á hverju hausti. Þetta er 5 tíma krossapróf sem gefur hugmynd um hversu góða faglega þekkingu viðkomandi námslæknir hefur. Okkur fannst þetta þó ekki gefa nægilega góða mynd af stöðu okkar námslækna svo við höldum einnig munnleg próf að vori þar sem áherslan er lögð á ákveðin sjúkratilfelli með klínískri nálgun. Auk almenna handleiðarans fær námslæknirinn klíníska handleiðslu frá þeim sérfræðingum sem hann starfar með hverju sinni. Þeir koma einnig að mati á námsframvindu svo allir fái sem besta mynd af stöðu námslæknisins."

Þær bæta því við að svigrúm sé til að námslæknar sinni einnig rannsóknarverkefnum samhliða náminu og eru nú tveir læknar í doktorsnámi.

Aðspurðar um hvort algengt sé að námslæknar taki fyrri hluta sérnámsins hér heima og ljúki því síðan erlendis, segja þær að það gerist vissulega en sífellt fleiri kjósi að ljúka því að fullu hér heima.

Kom heim til að stunda sérnámið

Ísafold er á síðasta ári í sérnáminu og segir að hún stefni til útlanda að því loknu til að sækja sér meiri reynslu og breidd í þekkingu sína.

„Það hafa allir gott af því að fara til útlanda á einhverjum tímapunkti og kynnast því hvernig hlutirnir eru gerðir



„Starf geðlæknis á geðdeild er í rauninni ekki svo frábrugðið því sem aðrir læknar gera. Munurinn er þó sá að við getum ekki pantað myndgreiningu eða blóðrannsókn til að finna orsök sjúkdómsins, við verðum að vinna mjög klínískt og það er samtal við sjúklinginn ásamt sem ítarlegustum upplýsingum um sögu hans og bakgrunn sem er það sem við byggjum greiningu okkar á," segja þær Nanna Briem kennslustjóri í geðlækningum og Ísafold Helgadóttir sérnámslæknir.

annars staðar, en námið hér stenst fyllilega samanburð við það sem gerist í löndunum í kringum okkur. Við höfum mjög góð tengsl við kennslusjúkrahús í Skandinavíu og fylgjumst vel með því sem er að gerast," segir Nanna.

Ísafold kveðst í rauninni hafa haft hálfgerð endaskipti á náminu þar sem hún stundaði grunnám sitt í læknisfræði í Kaupmannahöfn og kom svo heim á kandídatsár og hóf síðan sérnám hér. „Ég ætlaði reyndar ekki að fara í geðlækningar heldur í kvensjúkdómalækningar en eftir að hafa fengið sumarstarf sem læknanemi og unnið hluta af kandídatsárinu á geðdeild varð ekki aftur snúið þar sem vinnan hér kom mér mjög ánægjulega á óvart og áhugi minn á fólki og mannshuganum nýttist vel. Ég er ánægð með þessa ákvörðun mína."

Hún segir að geðlækningar veiti einstakt tækifæri til að tala við fólk og kynnast mannlegu eðli – af hverju fólk er eins og það er. Það séu í rauninni mikil forréttindi og áskorun að vera treyst fyrir persónulegustu málum og hugsunum fólks. Þetta er mjög krefjandi fag þar sem reynir á innsæi og skilning geðlæknisins til að átta sig á ástandi sjúklings og gera rétta greiningu. Mér hefur einnig fundist afar lærdómsríkt og mikill kostur prógrammsins hér á Íslandi hvað okkur námslæknum er falin mikil ábyrgð í starfi, þó ávallt sé sérfræðingur til taks og með í ráðum."

Gefandi að starfa með ungu fólki

„Starf geðlæknis á geðdeild er ekki frábrugðið því sem aðrir læknar á öðrum deildum gera. Við byggjum okkar vinnu fyrst og fremst á samtali við sjúklinginn. Læknisfræðilegar rannsóknir eins og blóðprufur eða myndgreiningar hjálpa okkur takmarkað í greiningarvinnunni. Það er samtal við sjúklinginn ásamt sem ítarlegustum upplýsingum um sögu hans og bakgrunn sem er það sem við byggjum greiningu okkar á. Þetta er þó það sem gerir starfið svo spennandi og skemmtilegt," segir Nanna og bætir því við að fyrir þá sem hafi áhuga á að vinna með ungu fólki séu geðlækningar málið. „Alvarlegustu geðsjúkdómarnir koma yfirleitt fram hjá fólki fyrir þrítugt. Þá er einstaklinginn yfirleitt flosnaður upp úr skóla eða vinnu vegna veikinda sinna. Meðferðin og endurhæfingin sem við sinnum í dag snýst um að koma þessu unga fólki aftur út í lífið og það er fátt meira gefandi en þegar það tekst og hjálpa fólki til að eiga gott líf þrátt fyrir sjúkdóm sinn."

Fordómar í garð geðsjúkdóma hafa verið mikið til umræðu undanfarin misseri sem hefur eflaust haft jákvæð áhrif á afstöðu alls almennings. Þær segja þó hispurslaust að fordómarnir séu einnig til staðar innan heilbrigðisgeirans „Margir eru þeirrar skoðunar að geðlækningar séu ekki nægilega vísindalegt fag sem er fjarri öllum sanni. Í geðlækningum eru stundaðar mjög vandaðar og umfangsmiklar rannsóknir og þetta er sú grein sem er í hvað mestri þróun innan læknisfræðinnar. Geðlækningar eru spennandi sérgrein sem býður upp á fjölbreyttan starfsvettvang, hvort sem er á sjúkrahúsum eða á stofum, og mikla samvinnu við aðrar fagstéttir. Þetta er því góður vettvangur til að byggja framtíðarstarf sitt á og ekki spillir fyrir að það er skortur á geðlæknum til starfa," segja þær Nanna Briem og Ísafold Helgadóttir að lokum.

Læknar eru einfaldlega mannlegir

Hávar Sigurjónsson

Á Læknadögum í janúar 2014 var efnt til málþings um heilsufar lækna. Málþingið var mjög vel sótt og sýndi glöggt hve mikill áhugi var á efninu og að þörf var fyrir aðgerðir. Í kjölfarið skipaði stjórn Læknafélags Íslands fjögurra manna nefnd til að vinna að tillögum til úrbóta og í henni sitja Haraldur Erlendsson yfirlæknir og forstjóri Heilsustofnunar í Hveragerði, Benedikt Sveinsson fæðinga- og kvensjúkdómalæknir, Gerður Aagot Árnadóttir heimilislæknir og Kristinn Tómasson geðlæknir og yfirlæknir hjá Vinnueftirliti ríkisins.

Nefndin hefur fundað reglulega undanfarið ár og kynnt sér hvernig tekið er á þessum málum erlendis og mun kynna þær niðurstöður á Læknadögum í janúar 2016.

Blaðamaður hitti þau Harald, Gerði og Benedikt á dögunum og forvitnaðist um hvað lægi að baki hugmyndum um sérstaka læknisþjónustu fyrir lækna.

„Staðreyndin er sú að læknar eru mjög tregir til að leita sér lækninga og það eru ýmsar ástæður fyrir því," segja þau. „Ein ástæðan er að þeim finnst óþægilegt að vera skráðir inn í hið almenna sjúkraskráningarkerfi þar sem óviðkomandi geta séð allar upplýsingar um veikindi þeirra. Þrátt fyrir strangar reglur um aðgang að slíkum upplýsingum sýna dæmin bæði hér heima og erlendis að þær eru ekki virtar."

Erfitt að viðurkenna veikleika

Þau leggja reyndar áherslu á að brot á þeim reglum varði brottrekstri en það virðist ekki duga til og spurning hvort slíku er fylgt nægilega vel eftir þegar upp kemst.

„Þetta er þó ekki eina ástæðan fyrir tregðu lækna heldur hitt að læknar eru gjarnan þannig persónuleikar að þeir eiga erfitt með að viðurkenna veikleika og þá sérstaklega fyrir kollegum sínum. Þetta veldur því að í mörgum tilfellum leita læknar ekki aðstoðar í veikindum fyrr en í óefni er komið og lítið hægt að gera til að snúa við blaðinu."

Erlendar rannsóknir sem gerðar hafa verið á heilsufari lækna sýna ótvírætt fram á þetta en góðu fréttirnar eru þær að þar sem brugðist hefur verið við þessu af skilningi hefur náðst mjög góður árangur.

„Í Noregi og Katalóníu á Spáni hefur verið byggt upp mjög öflugt kerfi fyrir lækna sem stendur til hliðar við hið almenna kerfi og með því eru skjólstæðingar hvergi skráðir þó þeir leiti sér aðstoðar í veikindum. Í Noregi er einn læknir í hverju fylki sem sinnir þessu verkefni. Aðrir læknar geta leitað til hans í þeirri fullvissu að upplýsingar um þá rati ekki í hendur óviðkomandi. Þá er einnig rekin sérstök heilsu- og endurhæfingarstofnun eingöngu ætluð læknum og árangur af þessu starfi hefur verið mjög góður. Svipað kerfi er að finna í Katalóníu og einnig í Sviss svo ekki þarf að velkjast í vafa um gagnsemina."

Byrja strax í náminu

Þau benda á að læknisstarfið sé í eðli sínu mjög streituvaldandi og læknar almennt haldnir mikilli fullkomnunarárattu. „Þetta sjáum við glöggt strax á læknanemunum sem vilja ávallt gera sitt allra besta og þegar út í starf er komið er yfirleitt gerð krafa um 100% árangur. Til að breyta viðhorfi læknastéttarinnar gagnvart sjálfri sér hvað þetta varðar, er nauðsynlegt að byrja strax í læknanáminu og gera unga fólkið okkar meðvitað um þær hættur sem leynast í starfinu að þessu leyti. Við höfum því kynnt þessar hugmyndir fyrir Magnúsi Karli Magnússyni forseta læknadeildar og hann tók þeim vel og kom þeim strax áleiðis til þeirra Bryndísar Benediktsdóttur og Ingu Sifjar Ólafsdóttur sem kenna samskiptatækni í læknadeildinni."

Þau lýsa hugmynd sem byggir á því að læknanemarnir myndi stuðningshópa skipaða eldri og yngri nemendum þar sem áherslan er á samhjálp þegar eitthvað bjátar á. „Þessir hópar gætu síðan haldið áfram óformlega eftir að námi lýkur þannig að hver og einn læknir hefði þessa bakhjarla að snúa sér til af eitthvað kemur upp á."

Heilsustofnun býður læknum úrræði

Það kemur einnig fram að mikilvægt er að breyta viðhorfum þannig að hægt sé að taka á vandanum áður en hann verður óviðráðanlegur. „Við erum að tala um alla almenna sjúkdóma, auk áfengis- og lyfjafíknar, og ýmsa geðræna kvilla eins og þunglyndi og kvíða sem eru oft afleiðingar streitu og kulnunar í starfi. Óhóflegt álag í starfi veldur kulnun og læknar eiga oft erfitt með að setja sjálfum sér mörk hvað vinnu varðar. Til skamms tíma voru



„Yngra fólkið er duglegra að setja mörk en þeir eldri voru, fólk vill geta átt annað líf utan starfsins, sinnt fjölskyldu og áhugamálum, sem jafnframt stuðlar að því að halda jafnvægi og góðri heilsu," segja þau Kristinn Tómasson, Benedikt Sveinsson, Gerður A. Árnadóttir og Haraldur Erlendsson.

langar vaktir og miklar vökur talin eins konar manndómsmerki hvers læknis en það hefur sem betur fer breyst á undanförnum árum. Yngra fólkið er duglegra að setja mörk en þeir eldri voru, fólk vill geta átt annað líf utan starfsins, sinnt fjölskyldu og áhugamálum, sem jafnframt stuðlar að því að halda jafnvægi og góðri heilsu."

Við erlenda læknaskóla hefur gefið góða raun að setja sem skyldu að 10-15% námstíma læknanemans sé varið til að læra eitthvað allt annað en það sem tengist læknisfræðinni. „Þetta er hugsað til að læknirinn eigi sér önnur hugðarefni og geti kúplað sig algjörlega frá starfinu þegar svo ber undir."

Við Heilsustofnunina í Hveragerði hefur um nokkurra ára skeið verið boðið upp á sérstakt úrræði fyrir lækna. „Þeir geta komið án þess að vera skráðir inn í kerfið og býðst sérstakt húsnæði utan stofnunarinnar en geta nýtt sér alla þjónustu og meðferð sem stofnunin býður uppá. Undanfarin misseri hafa verið hér einn til fjórir læknar á hverjum tíma og verið mjög ánægðir. Það er reyndar mis-jafnt hvað þeir vilja vera útaf fyrir sig en það er í boði fyrir þá sem það vilja. Þetta er í rauninni eini möguleikinn sem býðst hérlendis fyrir lækna að njóta hvíldar og andlegrar og líkamlegrar endurhæfingar algjörlega nafnlaust innan heilbrigðiskerfisins okkar. Það er viss lækning fólgin í því að fá viðurkennt að vera veikur af álagi. Að slík veikindi séu ekki merki um skort á hörku eða séu persónulegur galli heldur til marks um að viðkomandi sé einfaldlega mannlegur."



Á myndinni eru Norðmennirnir Florentin Moser, Gudrun Hatlen og Lars Petter Björnsen, Finnarnir Susanna Wilén, Terhi Savolainen og Johanna Tuukkanen, Jostein Dale og Gayle Galletta frá Noregi, David Caesar Skotlandi og Hans Ruben Tenggren Noregi. – Mynd: Hjalti Már.

Norrænir læknar kynna sér bráðalækningar á Landspítala

Hjalti Már Björnsson
bráðalæknir á Landspítala

Ísland var fyrst allra Norðurlandanna til að viðurkenna sérgreinina bráðalækningar árið 1992. Í Svíþjóð hlaut sérgreinin fulla viðurkenningu á þessu ári og í Finnlandi árið 2013, í Noregi og Danmörku er það enn á umræðustigi. Á Landspítala hefur því verið unnið lengur eftir hugmyndafræði bráðalækninga en á öðrum sjúkrahúsum á Norðurlöndum. Bráðadeild Landspítala hefur nú á að skipa öflugum hópi sérmenntaðra bráðalækna og er orðin leiðandi á mörgum sviðum í þróun fagsins á Norðurlöndum.

Dagana 25. og 26. september síðastliðinn var í fyrsta skipti haldið námskeið undir heitinu EM Iceland í samvinnu bráðadeildar og Félags bráðalækna. Markmið námskeiðsins var ekki að kenna bráðalækningar, heldur að deila þeirri reynslu sem fengist hefur við að innleiða hugmyndafræði bráðalækninga hér á landi með þeim læknum í nágrannalöndum sem nú standa í raun í sömu sporum og Íslendingar fyrir 10-20 árum síðan. Fyrir utan lækna og hjúkrunarfræðinga af bráðadeild tóku bráðalæknar frá Ástralíu, Skotlandi og Bandaríkjunum einnig þátt í kennslu á námskeiðinu.

Námskeiðið sóttu 10 norrænir læknar sem eru allir að stíga fyrstu skrefin við að innleiða sérgreinina í sínu heimalandi.

Frekari upplýsingar um námskeiðið eru á http://brada.is/emi/.

Þungunarrof á Íslandi í 80 ár. Góð reynsla en er þörf á að breyta?



Jens A. Guðmundsson
dósent/læknir, kvenna- og barnasviði Landspítala og læknadeild Háskóla Íslands



Ósk Ingvarsdóttir
læknir, þróunarsviði Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins



Reynir Tómas Geirsson
prófessor/læknir, kvenna- og barnasviði Landspítala og læknadeild Háskóla Íslands



Sóley S. Bender
prófessor, hjúkrunarfræðideild Háskóla Íslands

Á þessu ári 2015, þegar við fögnum 100 ára kosningarétti kvenna, má minnast þess að 80 ár eru frá merkilegri lagasetningu um fóstureyðingar[1,2] og 40 ár frá framsýnum og um margt vel sömdum lögum um sama efni sem enn eru í gildi.[3] „Lög um leiðbeiningar fyrir konur um varnir gegn því að verða barnshafandi og um fóstureyðingar," voru sett á Alþingi árið 1935 og samþykkt af Kristjáni tíunda, konungi Íslands og Danmerkur. Vilmundur Jónsson landlæknir samdi frumvarpið og lögin mættu tiltölulega lítilli andstöðu í meðförum þingsins.[3,4] Ísland var þar með fyrst landa í Vestur-Evrópu til að setja lög sem leyfðu fóstureyðingar. Fyrir 1935 voru engar heimildir til að framkvæma slíka aðgerð og í hegningarlögum frá 1869 var lagt algjört bann við fóstureyðingu að viðlögðum þungum refsingum.[4] Samt framkvæmdu læknar á Íslandi fóstureyðingar áður en ný lög tóku gildi 1935 og aldrei reyndi á refsiákvæðin. Fóstureyðingar fóru aðallega fram á Skt. Jósefsspítala Landakoti, Skt. Jósefsspítala í Hafnarfirði og Sólheimum í Reykjavík. Gert var útskaf frá legi af ótilgreindum ástæðum, en stundum var þess getið að um fóstureyðingu væri að ræða. Í heilbrigðisskýrslum frá 1932 er getið um 91 fóstureyðingu en landlæknir taldi að talsverður fjöldi aðgerðanna væri dulinn í skýrslunum og einnig að óviss fjöldi færi fram á stofum utan sjúkrahúsa.[4] Lögin frá 1935 voru þannig aðlögun að aðstæðum sem þegar voru til staðar. Þau voru merkileg vegna þess nýmælis að þar var heimilað að taka tillit til félagslegra aðstæðna konunnar auk læknisfræðilegra ástæðna. Minniháttar breyting, meðal annars með viðbót um heimild til fóstureyðingar eftir nauðgun, var gerð 1938. Hins vegar voru þetta ekki fyrstu lög í heiminum sem heimiluðu fóstureyðingar, þau lög voru sett í Sovétríkjunum um 1920.

Fyrstu árin eftir setningu fyrri laganna mun fóstureyðingum sennilega hafa fækkað eitthvað, enda var þar kveðið nokkuð fast á um að aðgerð mætti ekki fara fram á félagslegum forsendum eingöngu og að læknum væri skylt að veita konum leiðbeiningar um getnaðarvarnir. Talið er að nokkur fjöldi kvenna sem átti þess kost hafi leitað til útlanda til að fá fóstureyðingu framkvæmda þegar slíkar ferðir urðu gerlegar upp úr miðri 20. öld. Skráðum aðgerðum fjölgaði samt í takt við breytta tíma, úr að meðaltali 77 á ári 1961-1965 í yfir 200 á ári 1971-1975.[4,5] Meginhluti aðgerðanna var eingöngu af félagslegum ástæðum, en læknar urðu samt að tilgreina sjúkdóm hjá konu sem ástæðu aðgerðar: oftast var notuð sjúkdómsgreiningin *depressio mentis reactiva*. Hér var því verið að hagræða málum til hagsbóta fyrir konuna. Nauðsynlegt varð að breyta lögunum og fylgja fordæmi annarra Norðurlanda á árunum upp úr 1970 og koma á rýmri löggjöf sem tók til félagslegra þátta sem gildri ástæðu fyrir fóstureyðingu.

Þannig urðu til núgildandi lög nr. 25 frá 1975, „Lög um ráðgjöf og fræðslu varðandi kynlíf og barneignir og um fóstureyðingar og ófrjósemisaðgerðir", framsýn lög á þeim tíma, sem byggðu að nokkru á gamla grunninum eins og sést á framsetningu og orðalagi þeirra. Lögin voru í þremur hlutum. Fyrsti hluti þeirrra var um ráðgjöf og fræðslu, sá næsti um fóstureyðingar og sá síðasti um ófrjósemiaðgerðir. Var fyrsta hluta laganna fyrst og fremst ætlað að stuðla að kynheilbrigði fólks og koma í veg fyrir ótímabærar þunganir með því að hafa kynfræðslu í skólum landsins og veita ráðgjafarþjónustu um kynlíf og barneignir á heilbrigðisstofnunum.[6] Með lögunum var sú breyting gerð að fleiri starfsstéttir fengu það hlutverk að veita fræðslu um getnaðarvarnir og aðra þætti kynheilbrigðis.

Skiptar skoðanir komu fram í umræðu um lagafrumvarpið, á Alþingi og utan þess, og ekki voru allir sáttir við þá niðurstöðu sem varð, það er að segja að konan þyrfti samþykki tveggja fagmanna til að fá aðgerð framkvæmda. Nokkrir þingmenn vildu virða sjálfræði konunnar, að fóstureyðingu mætti gera að hennar ósk upp að 12 vikum og að hún stæði ein að umsókninni.[7] Í lögunum frá 1935 var ákvæði um greinargerð sem undirrituð skyldi af tveimur læknum áður en aðgerð mætti fara fram. Þetta ákvæði var látið haldast með þeirri breytingu í nýju lögunum að annar samþykkjandi mátti að vera félagsráðgjafi þegar um félagslegar ástæður var að ræða.[2,4] Ákvæði um getnaðarvarnafræðslu voru enn höfð í nýju lögunum til að auðvelda samþykkt þeirra.

Um 1975-lögin varð breið samfélagssátt sem síðan hefur ríkt, þó tilraunir til að þrengja þau hafi nokkrum sinnum verið gerðar. „Fóstureyðing" er því miður mjög gildishlaðið orð. *„Þungunarrof"* lýsir betur því sem hér er af nauðsyn gert. Flestir eru sammála um að löggjöf sem þessi verndar heilsu og jafnvel líf kvenna.[8] Dauði tengdur ólöglegum fóstureyðingum er enn raunverulegur þar sem þungunarrof

er bannað. Þungunarrofi fylgja lítil vandkvæði eða áhættur ef rétt er staðið að framkvæmdinni.[8] Mikil breyting hefur orðið á greiningu þungunar með almennri notkun ómskoðana. Tímasetning í þungun er örugg. Í stað skurðaðgerða (útsogs/útskafs) eru í meirihluta þungunarrofa notuð lyf (and-prógestín og prostaglandínafleiða) til að koma af stað ferli sem líkist náttúrulegu fósturláti.

Sjálfsákvörðunarréttur fólks í sínum einkamálum endurspeglar viðhorf samtímans, og þar með til barneigna, fjölskyldumyndunar, kynhegðunar, hvers kyns læknismeðferðar, – jafnvel til lífsloka. Lögin og túlkun þeirra hefur á síðustu fjórum áratugum mátt fella að almennum viðhorfum um rétt konunnar til að ákveða hvenær barneign er tímabær, á fyrstu stigum þungunar. Þá hefur mátt finna nýjum aðferðum til þungunarrofs með lyfjameðferð rými innan laganna. Túlkun og framkvæmd laganna hefur í reynd verið þannig að mat konunnar á eigin aðstæðum og vilji hennar er virtur við umsókn um þungunarrof á fyrstu 12-16 vikum þungunar eins og staðfest var með hæstaréttardómi árið 1997.[9] Konur eru samt enn í þeirri formlegu aðstöðu að tveir aðilar henni óskyldir verða að samþykkja beiðni hennar um þungunarrof. Nú mætti huga að endurmati á nauðsyn þessa ákvæðis og láta þau sjónarmið ráða för sem styðja nútímalegt sjálfræði kvenna. Um leið mætti gera ráðstafanir til að styrkja framkvæmd forvarnanna svo sem allra fæstar konur þurfi að fara í þungunarrof. Það sem var minnihlutaálit árið 1975 er sennilega meirihlutaálit nú. Ekki verður aftur snúið til viðhorfa fyrri tíma.

Heimildir

1. Alþingistíðindi, Reykjavík. 1934 A: 123.
2. Jónsson V. Icelandic Birth Control and Faeticide Act. Með hug og orði. Af blöðum Vilmundar Jónssonar landlæknis (seinna bindi): Iðunn. Reykjavík 1985: 174-81.
3. www.althingi.is/lagas/144b/1975025.html - nóvember 2015.
4. Karlsdóttir UB. Fóstureyðingalöggjöf og kvenréttindabaráttа. Íslensk fóstureyðingalöggjöf og áhrif kvennabaráttu hérlendis og erlendis á ákvæði laga um fóstureyðingar. BA-ritgerð í sagnfræði við HÍ, Reykjavík 1992.
5. www.landlaeknir.is/utgefid-efni/skjal/item13094/ - nóvember 2015.
6. Bender. SS Kynlífsheilbrigði: Þörf fyrir stefnumótun. Tímarit hjúkrunarfræðinga. 2006; 82: 52-6.
7. www.althingi.is/altext/96/s/pdf/0429.pdf - nóvember 2015.
8. World Health Organization. Safe abortion: Technical & policy guidance for health systems. WHO, Geneva, 2015. apps.who.int/iris/bitstream/10665/173586/1/WHO_RHR_15.04_eng.pdf - nóvember 2015.
9. Dómur hæstaréttar 4. des. 1997 í máli nr. 134/1997. Dómasafn réttarins 1997: 2600.

Zovand 10 mg filmuhúðaðar töflur.

ATC flokkur: N05CF02. Samantekt á eiginleikum lyfs – styttur texti SPC.

Williams&Halls

Heiti lyfs: Zovand 10 mg filmuhúðaðar töflur **Innihaldslýsing:** Ein filmuhúðuð tafla inniheldur: 10 mg zolpidemtartrat. Hjálparefni: 85,88 mg laktósa/filmuhúðuð tafla. **Ábendingar:** Skammtímameðferð við svefnleysi. Benzódíazepín og benzódíazepínlík lyf eru eingöngu ráðlögð þegar svefnleysi er alvarlegt og hefur hamlandi áhrif á einstaklinginn eða veldur honum miklum erfiðleikum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Meðferð skal vera eins stutt og mögulegt er. Almennt varir meðferð frá nokkrum dögum upp í tvær vikur, að hámarki fjórar vikur, að meðtöldu tímabilinu sem dregið er úr notkun lyfsins áður en henni er hætt. Aðlaga á tímabilið sem verið er að hætta lyfjanotkuninni að hverjum einstaklingi. Í ákveðnum tilvikum getur reynst nauðsynlegt að lengja meðferðina fram yfir hámarkslengd; ef svo er, skal það ekki gert án þess að endurmeta ástand sjúklings. Taka skal lyfið með vökva rétt áður en gengið er til náða. Fullorðnir: Taka skal lyfið í einum skammti og ekki gefa það aftur sömu nótt. Ráðlagður sólarhringsskammtur fyrir fullorðna er 10 mg til inntöku rétt fyrir svefn á kvöldin. Nota skal minnsta virka skammt af zolpidemi og skal hann ekki vera stærri en 10 mg. *Aldraðir:* Hjá öldruðum eða veikburða sjúklingum sem geta verið sérstaklega næmir fyrir áhrifum zolpidems er ráðlagður skammtur 5 mg. Aðeins á að auka skammtinn í 10 mg ef klínísk svörun er ekki nægileg og ef lyfið þolist vel. *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:* Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi sem skilja lyfið ekki jafn hratt út og heilbrigðir einstaklingar er 5 mg. Aðeins á að auka skammtinn í 10 mg ef klínísk svörun er ekki nægileg og ef lyfið þolist vel. Hámarksskammtur af zolpidemi má aldrei verða meiri en 10 mg og á það við um alla sjúklinga. Börn og unglingar undir 18 ára: Zolpidem er ekki ætlað börnum og unglingum undir 18 ára aldri. **Frábendingar:** Alvarleg lifrarbilun. Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Kæfisvefn. Vöðvaslensfár. Alvarleg öndunarbilun. Börn og unglingar undir 18 ára aldri. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá –** www.serlyfjaskra.is**. Dagsetning síðustu samantektar um eiginleika lyfsins (SPC):** 30. desember 2014. Athugið að textinn er styttur. Sjá nánar undir upplýsingar á vefsíðunni www.serlyfjaskra.is. **Pakkningastærðir og verð í nóvember 2015:** 10 mg 30 töflur kr. 1.514; 10 mg 100 töflur kr. 2.549 **Ávísunarheimild og afgreiðsluflokkur:** R. **Greiðsluþátttaka:** 0. **Markaðsleyfishafi:** Williams & Halls ehf., Reykjavíkurvegi 62, 220 Hafnarfirði, Sími: 527-0600, www.wh.is. Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá Markaðsleyfishafa.



„Fjölmörg önnur efni eru í notkun sem ekki eru bönnuð þó áhrif þeirra hafi ekki verið rannsökuð til hlítar," segja Þóra Steingrímsdóttir og Kristín Ólafsdóttir.

Svört skýrsla um skaðleg áhrif varnarefna

Í tengslum við ráðstefnu alþjóðasamtaka fæðinga- og kvensjúkdómalækna, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), sem haldin var í október kom út á vegum samtakanna býsna svört skýrsla um heilsufarsleg og þjóðhagsleg áhrif kemískra efna sem leynast í nánasta umhverfi manna, innanhúss sem utan.

Höfundar skýrslunnar eru alþjóðlegur hópur fæðinga- og kvensjúkdómalækna og annarra vísindamanna austan hafs og vestan í samstarfi við Alþjóðaheilbrigðisstofnunina (WHO). Aðalhöfundur skýrslunnar, Dr. Gian Carlo Di Renzo, heiðursritari FIGO, hafði á orði við kynningu skýrslunnar að „við værum að drekkja heiminum í óprófuðum og óöruggum efnum."

Í skýrslunni kemur fram að gríðarlega aukin umgengni fólks við eiturefni síðustu fjóra áratugi ógni frjósemi og heilsu manna, eigi þátt í milljónum dauðsfalla á hverju ári og hafi í för með sér árlegan kostnað upp á milljarða dollara. Meðal afleiðinga má nefna ófrjósemi, aukna tíðni fósturláta og andvana fæðinga, truflanir á fósturþroska, meðfædda vansköpun, vanþroskun taugakerfis, truflanir á vitsmunaþroska, fjölgun krabbameinstilfella, og mögulega athyglisbrest og ofvirkni. Efnin sem þessu valda eru meðal annarra varnarefni sem notuð eru í landbúnaði og við matvælaframleiðslu, mengunarefni í andrúmslofti, plastefni og leysiefni.

Hormónaraskandi efni

Í þættinum Samfélagið á Rás eitt þann 5. október rakti Stefán Gíslason umhverfisfræðingur efni skýrslunnar og sagði meðal annars að „það teldist ekki til tíðinda að birtar væru skýrslur um þetta efni en aldrei fyrr hefðu alþjóðasamtök lækna tekið jafn skýra afstöðu um þessi efni og gert er í þessari skýrslu."

Undir þetta taka Þóra Steingrímsdóttir yfirlæknir og prófessor í fæðinga- og kvensjúkdómalækningum við HÍ og Landspítalann og Kristín Ólafsdóttir lífefnafræðingur og dósent í eiturefnafræði við læknadeild HÍ.

Í skýrslunni koma fram yfirþyrmandi tölur um magn efna sem framleidd eru í heiminum og notuð í alls kyns iðnaði og það sem vekur hvað mestan ugg er að fæst þessara efna hafa gengið í gegnum nægilegar prófanir til að öruggt sé að mönnum stafi ekki hætta af þeim. „Í skýrslu um stöðu þekkingar á hormónaraskandi efnum sem WHO og Umhverfisstofnun Sameinuðu þjóðanna gáfu út árið 2012 kom fram að í notkun væru um það bil 800 efni sem talin væru geta truflað hormónastarfsemi líkamans og að aðeins lítill hluti þeirra hefði verið prófaður með tilliti til áhrifa af þessu tagi. Í skýrslunni kom líka fram að það sama gilti um flest önnur efni sem fyrirfinnast á markaðnum," segir Stefán Gíslason og bætir um betur með því að segja að „í raun vita menn sáralítið um áhrif þessara efna, því að aðeins lítið brot af þeim hefur verið prófað nægilega. Svipað gildir um önnur lönd, enda gera fríverslunarsamningar það að verkum að erfitt er að takmarka viðskipti með efni á milli landa og heimshluta."

„FIGO eru mjög stór og áhrifamikil samtök og hafa átt mikinn þátt í því að draga úr mæðra- og ungbarnadauða í þriðja heiminum sérstaklega. Það er því full ástæða til að taka mark á því þegar þau stíga fram og vara við notkun efna

sem geta haft skaðleg áhrif á frjósemi manna og fósturþroska," segir Þóra.

Fósturskeiðið viðkvæmt fyrir þrávirkum efnum

„Fósturskeiðið er viðkvæmasta æviskeið mannsins og áhrif hormónahermandi efna geta verið mikil," segir Kristín. „Ég hef verið að vinna með hópi vísindamanna að rannsókn á áhrifum ýmissa efna í umhverfinu á íbúa á norðurslóðum. Þetta er 8 landa rannsókn þar sem taka þátt fjölmargir vísindamenn, læknar, líffræðingar og efnafræðingar og rannsóknin beinist eingöngu að barnshafandi konum og magni og áhrifum þrávirkra efna á fóstur. Þrávirk efni safnast upp í fæðukeðjunni og eyðast mjög hægt í náttúrunni. Mörg þessara efna hafa reyndar verið bönnuð og við höfum séð að styrkur þeirra hefur minnkað verulega í fólki á undanförnum árum en þó eru þau enn til staðar, enda hverfa þau ekki. Við höfum einkum skoðað áhrif þrávirkra efna á frjósemi, mótefnasvar og taugaþroska. Fjölmörg önnur efni hafa komið fram síðan sem ekki eru bönnuð enda áhrif þeirra ekki rannsökuð til hlítar en þó er vitað að þau hafa áhrif á hormónakerfi mannsins. Meðal þeirra eru ýmiss konar plastefni og flúorefni. Hver styrkur þeirra er í okkur Íslendingum hefur ekki verið rannsakað."

Kristín bætir því við að efnaiðnaðurinn sé mjög fljótur að bregðast við þegar ákveðin efni eru bönnuð með því að breyta efnafræðilegri samsetningu þeirra nægilega mikið til að fræðilega sé um að ræða nýtt efni. „Virkni þess getur þó verið nákvæmlega sú sama og gamla efnisins en eftirlitskerfið þarf þá að hefja rannsóknir á nýja efninu og færa sönnur á að það sé einnig skaðlegt og það tekur langan tíma. Þetta er neikvæða hliðin á efnaiðnaðinum í heiminum í dag."

Þóra segir jákvæðu hliðina hvað okkur Íslendinga varðar engu að síður vera þá að við búum þó við eftirlitskerfi og öryggi sem það skapar á borð við það besta í heiminum en þriðji heimurinn nýtur ekki slíks. Í mæðravernd hérlendis er konum ráðlagt mjög almennt að neyta hollrar, fjölbreyttrar og ferskrar fæðu. Í skýrslunni eru heilbrigðisstéttir sem einkum vinna með mæður og ungbörn hvattar til að beita sér fyrir stefnumörkun sem kemur í veg fyrir að fólk umgangist hættuleg efni í miklum mæli og taka virkan þátt í umræðum um þessi mál, jafnt í heimahéraði sem á landsvísu og á heimsvísu. Þessi áhersla FIGO á fræðslu til almennings beinist kannski fremur að löndum þriðja heimsins en okkar heimshluta þó vissulega sé full ástæða til að halda vöku sinni."

Heimildir

ijgo.org/article/S0020-7292%2815%2900590-1/fulltext – nóvember 2015.
ruv.is/frett/skadleg-efni-innan-huss-og-utan - nóvember 2015.

Victoza 6 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

c NovoNordisk. A 10 BX 07. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS – Styttur texti SPC

T1 **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 blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku og/eða grunninsúlíni þegar þau, ásamt mataræði og hreyfingu, veita ekki fullnægjandi stjórn á blóðsykri. **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 tíazólidíndíóni. Halda má áfram að gefa óbreyttan skammt af metformíni og tíazólidíndíóni. Victoza má bæta við meðferð með súlfónýlúrealyfi sem er þegar til staðar eða við samsetta meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi eða grunninsúlíni. Þegar Victoza er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi eða grunninsúlíni má íhuga að minnka skammt súlfónýlúrealyfsins eða grunninsúlínsins 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 eða grunninsúlíni gæti á hinn bóginn reynst nauðsynlegt að sjúklingur fylgdist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð súlfónýlúrealyfsins eða grunninsúlínsins. 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 vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 90 ml/mín. og 30 59 ml/mín., talið í sömu röð). Engin reynsla er af meðferð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.). Sem stendur er ekki hægt að mæla með notkun Victoza hjá sjúklingum með verulega skerta 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 vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta 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 bláæð 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. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is**

Markaðsleyfishafi: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmörk. Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími: 535-7000. Textinn var síðast samþykktur í mars 2015. Ath. textinn er styttur. Sjá nánar undir Lyfjaupplýsingar á vef Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is
Pakkningastærð(ir): Tveir pennar í pakka. Hver penni inniheldur 3 ml lausn með 6 mg/ml. Hver penni er því 15 skammtar miðað við 1,2 mg/skammt eða 10 skammtar miðað við 1,8 mg/skammt.
Afgreiðslutilhögun (afgreiðsluflokkun): R **Verð (samþykkt hámarksverð 1. nóvember 2015):** 6 mg/ml, 3 ml x 2 pennar. 19.732 kr.
Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: O. Merkt lyf.

Heimildir

1. Pratley R, Nauck M, Bailey T, *et al;* for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract. 2011; 65(4):397-407.
2. Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide decreases appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. In press. Version 15; 2012
3. Victoza® (liraglutid) SPC, Mars 2015

IS/LR/0414/0179

Félagi kveður

Vigfús Magnússon fæddist í Reykjavík 3. júní 1933. Eftir stúdentspróf frá MR vorið 1953 hóf hann nám í læknadeild HÍ og varð cand. med. í febrúar 1961. Hann fór til Víkur í Mýrdal haustið 1962 til að ljúka héraðsskyldu en ílentist þar sem héraðslæknir í nærfellt 20 ár. Eftir Víkurdvölina var hann um skeið heilsugæslulæknir á Seltjarnarnesi en fór síðan í sérnám í geðlækningum við geðdeild Landspítalans og fékk sérfræðingsleyfi í geðlækningum 1989. Hann starfaði á áfengisskor geðdeildar Landspítala uns hann hóf störf hjá Tryggingastofnun 1991. Hann var skipaður aðstoðartryggingayfirlæknir 1995 og sinnti því starfi þar til hann hætti fyrir aldurs sakir.

Vigfús var ötull ferðamaður og naut þess að ferðast um óbyggðir landsins. Hann varð bráðkvaddur á leið í Nýjadal 21. september síðastliðinn.



Ljósm. S. E. Rovati

Vigfús var virkur félagi Öldungadeildar LÍ og er hans saknað í okkar hópi. Svo vildi til að birting pistils hans í þessu tölublaði var ákveðin skömmu fyrir fráfall hans.

P.Á.

Lengi man til lítilla stunda

Vigfús Magnússon

Í síðasta hluta læknisfræði var okkur gert að lesa ameríska bók í handlæknisfræði er var kennd við Christopher nokkurn.

Ekki laðaðist ég að þeirri bók. Keypti hana að vísu og blaðaði eitthvað í henni fyrir tíma, en las aðallega breska bók, *A Short Practice of Surgery* eftir Bailey og Love. Hamilton Bailey var í sérstöku uppáhaldi hjá mér. Hann skrifaði einnig *Physical Signs in Clinical Surgery* sem var ómetanleg varðandi klíník. Það sem einkum olli ímigust mínum á Christopher held ég að hafi verið beinbrotakafli bókarinnar. Í inngangi hans stóð semsé að óþarft væri að lýsa einkennum beinbrota þar eð tæpast væri til það krummaskuð að ekki væri einfalt að fá röntgenmynd. Þó renndi ég yfir kaflann eins og síðar kemur í ljós.

Beinbrotakaflann í bók Bailey og Love skrifaði John Charnley sem mun fyrstur hafa hannað nothæfan gervilið í mjöðm. Hann lýsti einkennum beinbrots á einfaldan hátt: „Pain, deformity and loss of function“, með áherslu á hið síðasttalda og þótti mér það heldur gagnlegra en snautleg lýsing Cristophers. Allur kafli Charnleys var svo eftir því, skýr og aðgengilegur.

Ég lauk kandídatsprófi í febrúarbyrjun 1961 og var kandídat á handlæknisdeild Landspítala frá febrúar til ágústloka það ár. Um sumarið kom til afleysingastarfa á deildinni kírúrg sem hafði verið um nokkurt árabil við framhaldsnám og störf í Svíþjóð, Lundi eða Gautaborg minnir mig. Fyrsta daginn hans á deildinni skyldi hann aðstoða prófessor Snorra Hallgrímsson við kviðarholsaðgerð og var ég einnig með til að halda í haka. Strax er við, ég og sá nýi, vorum að þvo okkur þótti mér maðurinn óvenju viðbragðssnöggur. Í þann tíð þvoðum við okkur með litlum handsápum. Skyndilega sá ég að sápan skrapp eldsnöggt upp úr hendi hans upp í um höfuðhæð. Hann brá svo snöggt við að hann greip hana á uppleiðinni. Og jafnsnöggur var hann að klippa og hnýta fyrir Snorra í aðgerðinni og fannst mér Snorra jafnvel þykja nóg um.

Snorra hefur sýnilega litist svo á að óhætt væri að láta nýliðann operera á eigin spýtur því daginn eftir var honum falið að taka gallblöðru. Ég var honum til aðstoðar og reyndist maðurinn ekki handseinni við aðgerðina heldur en við að grípa sápuna. Ég man að Snorri gekk inn og horfði um stund yfir öxl læknisins og spurði síðan: „Hvað hefur þú tekið margar gallblöðrur?“ Læknirinn leit eldsnöggt við og

Öldungadeild Læknafélags Íslands

Stjórn Öldungadeildar
Magnús B. Einarson formaður, Þórarinn Sveinsson ritari, Hörður Alfreðsson gjaldkeri, Guðrún Agnarsdóttir, Kristrún Benediktsdóttir.

Öldungaráð
Bergþóra Ragnarsdóttir, Jón Hilmar Alfreðsson, Sigurður E. Þorvaldsson, Snorri Ingimarsson, Tryggvi Ásmundsson.

Umsjón síðu
Páll Ásmundsson
Vefsíða: http://innri.lis.is/oldungadeild-li

svaraði: „Ætli það séu ekki um hundrað.“ Snorri snerist á hæli og gekk út.

Víkur nú sögunni að Christopher.

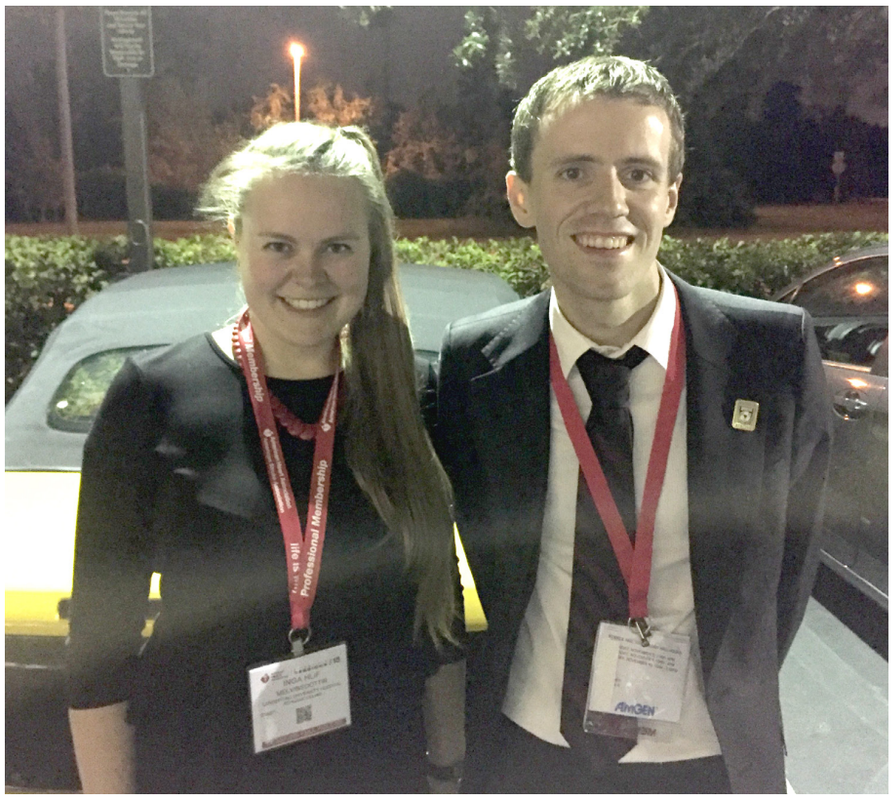
Einn daginn þegar við vorum saman á vaktinni, afleysingalæknirinn og ég, var komið með konu inn á deildina. Hún hafði verið farþegi í framsæti Volkswagen-rúgbrauðs sem hafði lent í árekstri með þeim afleiðingum að konan lenti með hægra hné í mælaborði rúgbrauðsins. Þetta var að sjálfsögðu fyrir tíma bílbelta. Þegar hún kom til okkar var hún með hægra læri innroterað og máttum við lítt hreyfa fótinn sakir eymsla og stirðleika í mjöðminni. Læknirinn sendi konuna snarlega niður á Röntgen og bað um mynd í Lauensteinstellingu, það er með lærið útroterað og aðeins flecterað. Ekki reyndist unnt að taka slíka mynd því mjöðmin var föst í innrotatio og varð ekki hnikað að konunni vakandi. Allt um það sýndi myndin að mjöðmin var luxeruð aftur á við. Læknirinn hélt áfram að heimta mynd í Lauensteinstellingu án árangurs. Lauk svo að hann varð að láta sér það lynda.

Konan var nú undirbúin undir aðgerð og flutt inn á skurðstofu og svæfð. Ekki gerði læknirinn sig líklegan til aðgerða heldur gekk um gólf, fór ýmist inn á skrifstofu læknanna eða fram á gang.

Mig fór að gruna að hann hefði líklega aldrei séð slíkt tilfelli, en ég mundi að hafa séð þessu lýst í Christopher og að ég hafði séð í bókinni mynd af því hvernig slíku liðhlaupi skyldi reponerað. Eintak af bókinni var uppi í hillu á kandídatsherberginu. Ég sótti bókina, fletti upp á myndinni og lagði bókina á borðshornið í læknaskrifstofunni. Ekki leið á löngu þar til læknirinn skálmaði inn. Rak hann augun í bókina, leit snöggt á myndina, gekk orðalaust rakleiðis inn á aðgerðarstofuna og reponeraði liðhlaupinu eins og hann hefði aldrei gert annað.

Konunni heilsaðist vel, en aldrei minntist læknirinn á þetta atvik við mig.

Vigfús Magnússon



Mynd: Anna Björnsdóttir.

Unglæknir heldur fyrirlestur á þingi bandarískra hjartalækna

Árlegt þing samtaka bandarískra hjartalækna (American Heart Association) var haldið í nóvember í Orlando í Flórída en það sækja hátt í 20.000 manns og er eitt stærsta læknaþing í heimi.

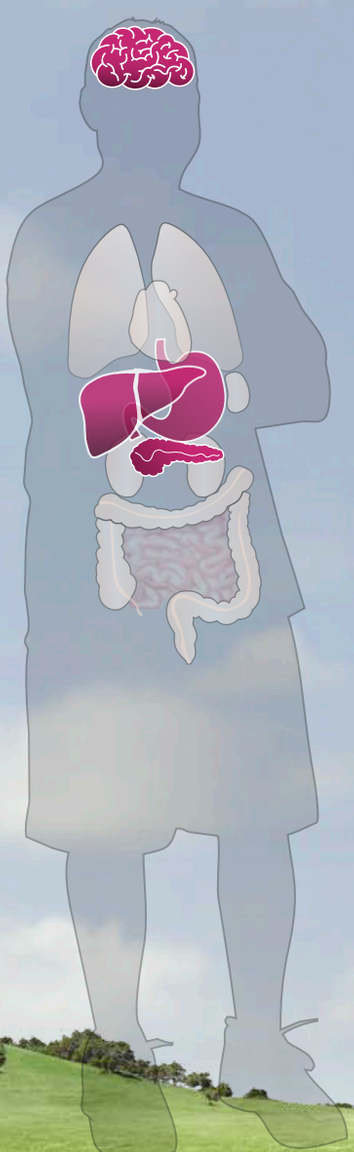
Á þinginu flutti Inga Hlíf Melvinsdóttir kandídat á Landspítala fyrirlestur um faraldsfræði ósæðarflysjunar í brjóstholi á Íslandi. Rannsóknin er einstök þar sem hún tekur til heillar þjóðar og nær bæði til sjúklinga sem fóru í aðgerð og þeirra sem ekki náðu lifandi inn á sjúkrahús. Um er að ræða rannsókn sem Inga hefur unnið að meðfram læknanámi síðustu tvö árin og hefur aðalleiðbeinandi verið Arnar Geirsson hjartaskurðlæknir og aðstoðarleiðbeinandi Tómas Guðbjartsson prófessor. Óvenjulegt er að læknanemar og kandídatar fái tækifæri til að kynna rannsóknir sínar í fyrirlestri á American Heart.

Með Ingu á myndinni er Martin Ingi Sigurðsson sem er að ljúka sérnámi í svæfinga- og gjörgæslulækningum við Brigham and Women's sjúkrahúsið í Boston. Hann kynnti einnig rannsóknir sínar á þinginu við góðan orðstír.

Sykursýki tegund 2

Hvers vegna meðhöndlun við einkennum

þegar hægt er að ráðast gegn undirliggjandi orsökum?



Victoza (líraglútíð) leiðir til allt að:[1]

1,5%
lækkunar á HbA_{1c}
frá 8,4 % HbA_{1c} til 6,9 % HbA_{1c}

&

3,7 kg
þyngdartaps

Matarlyst
Victoza dregur úr matarlyst, sem leiðir til minnkaðrar fæðuneyslu.[2]

Lifur
Victoza hamlar seytingu glúkagons og dregur úr útskilnaði glúkósa frá lifur.[2,3]

Briskirtill
Victoza virkjar betafrumurnar sem losa insúlín þegar blóðsykur er hár.[2,3]

Magi
Victoza seinkar magatæmingu og veitir því aukna mettunartilfinningu.[2,3]

IS/LR/0414/0179

novo nordisk®

Sérlyfjatexti á bls. 605

VICTOZA®
líraglútíð



Þessi mynd er af prúðbúnu fólki í veislu Læknafélags Íslands á Hótel Íslandi 26. júní 1922. Þriðji aðalfundur Læknafélagsins var haldinn 26.-28. júní í þingsal neðri deildar í Alþingishúsinu. Í júlíblaði Læknablaðsins árið 1922 segir um þetta: „Að kvöldi þess 26. júní héldu læknarnir, ásamt konum sínum, veislu á Hótel Ísland. Var fyrst borðhald og dansað langt fram á nótt. Sátu milli 50 og 60 manns veisluna. Hafði stjórn Læknafél. Reykjavíkur séð um undirbúninginn.“ Ljósmyndari ópekktur.

Árshátíð Læknafélags Reykjavíkur 2016!



Arna Guðmundsdóttir
formaður
Læknafélags
Reykjavíkur



Gunnar Bjarni Ragnarsson
formaður
Fræðslustofnunar
lækna

Nú styttist óðum í Læknadaga sem haldnir verða að venju þriðju vikuna í janúar, að þessu sinni þann 18.-22. janúar 2016. Og auðvitað endum við þessa frábæru fræðsluviku með því að hittast öll og gera okkur glaðan dag á árshátíð Læknafélags Reykjavíkur laugardaginn 23. janúar í Hörpu.

Sú skemmtilega hefð hefur haldist gegnum tíðina að árgangar sitja saman, þeir sem útskrifuðust saman sitja við sama borð og nota tækifærið til að treysta böndin og rifja upp gamla góða daga. Þessa hefð vilja flestir halda, hún skapar þó ákveðin vandamál við niðurröðun á borð ef gerðar eru breytingar á síðustu stundu og einkum og sér í lagi ef fólk er að láta frá sér miða til annarra sem ekki eru úr sama árgangi.

Eins og þátttakendur Læknadaga þekkja hefur Fræðslustofnun Læknafélagsins komið til móts við þá sem leggja til vinnu (fyrirlestrahald eða fundarstjórn) með frímiðum á árshátíð. Þetta fyrirkomulag hefur mælst vel fyrir. Þessir árshátíðarmiðar eru alls ekki framseljanlegir til annarra en þeirra sem hafa unnið sér þá inn og fær hver einstaklingur aðeins einn miða (jafnvel þó viðkomandi taki þátt í fleiri en einu málþingi). Hér er ekki um greiðslu að ræða heldur viðurkenningu og þakklætisvott til þeirra sem hafa fengið tækifæri til að koma fram á Læknadögum og gera þá mögulega. Þeir sem hafa fengið árshátíðarmiða af öðrum ástæðum, svo sem vegna stjórnarsetu, nýta þann miða en fá ekki aukamiða ef viðkomandi er með erindi á Læknadögum. Fræðslustofnunin kaupir miðana af LR, þetta er einn af stærstu útgjaldaliðunum og nauðsynlegt að gæta aðhalds til að geta haldið sama staðli á Læknadögum og áður.

Læknafélag Reykjavíkur hefur niðurgreitt miða fyrir alla árshátíðargesti. Í ár verður allt kapp lagt á að árshátíðin standi undir sér þannig að ekki verði gengið á sjóði LR. Ferðaskrifstofan Icelandtravel mun sjá um skráningu á Læknadaga eins og verið hefur en að þessu sinni verður einnig skráning á árshátíð með sama hætti, það er á sömu skráningarsíðu á netinu. Þetta er nýtt og ætlað til að auðvelda niðurröðun á borð í tíma. Þegar blásið er til kvöldverðar fyrir 500-600 manns þurfa staðarhaldarar að fá niðurröðun á borð með góðum fyrirvara. Það þarf að skrá sig til þátttöku á árshátíð í síðasta lagi miðvikudaginn 20. janúar sem er í Læknadagavikunni.

Þeir sem fá miða vegna framlags frá Fræðslustofnun þurfa að merkja við á skráningarsíðu hvort þeir ætla að nýta miðann sinn. Ef viðkomandi ætlar ekki að nota miðann er afar mikilvægt að hann afbóki sig svo að ekki verði auður stóll og dýr matur sem fer til spillis.

Árshátíð LR er einn af hápunktunum í félagslífi lækna á Íslandi og mjög nauðsynleg til að efla andann í stéttinni. Árshátíðin í janúar 2016 verður að venju afar glæsileg, í þetta skiptið verða bæði veislustjórar og hljómsveit mönnuð læknum og læknanemum! Við viljum hvetja alla lækna til að mæta. Nú er rétti tíminn til að ákveða að fara á árshátíð, hóa í gömlu vinina úr læknadeild, skipuleggja veisluhöld, draga fram árshátíðargallann og koma sér í árshátíðargír.

Með stuðkveðju!

flutiform®

fluticason + formoterol

Fyrsta astmalyfið

sem sameinar sterkan barkstera, flútikasón[1] og hraðvirkan β2 örva, formóteról[2]

– Sterkur barksteri[1] og hraðvirkur LABA[2]*

– Sýnilegur skammtateljari

– 3 styrkleikar



Ábending: Flutiform® er ætlað til reglulegrar meðferðar við astma þegar notkun samsetts lyfs (innúðalyfs með barkstera og langvirkum β2 örva) er viðeigandi[3]
Flutiform®50/5 og 125/5 fyrir fullorðna og unglinga (>12 ára), flutiform® 250/10 fyrir fullorðna (>18ára)

NOR150201

norpharma

Sérlyfjatexti á bls. 617

Heimildir: 1. Adams, N. P. et al. Copyright© 2010, The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2. Bodzenta-Lukaszyk, A. et al. Respiratory Medicine (2011) 105, 674-682 3. Samantekt á eiginleikum lyfs (spc) www.serlyfjaskra.



LÆKNADAGAR 2016

Í Hörpu 18.-22. janúar

Mánudagur 18. janúar

09:00-12:00	Hagnýtar héraðslækningar
12:10-13:00	Hádegisverðarfundir: Bráðalækningar í héraði – framtíðarsýn um þjálfun lækna Öndunarmælingar Mæðradauði á Íslandi 1760-1859
13:10:-16:10	Hagnýtar héraðslækningar
16:15	Setning Læknadaga

Þriðjudagur 19. janúar

09:00-12:00	Hin mörgu andlit astma
09:00-12:00	Lifrarbólga C - sjúkdómur sem hægt er að útrýma?
09:00-12:00	*Medical orthopedics*
12:10-13:00	Hádegisverðarfundir: Augnskimun í sykursýki hagrætt með sjálfvirkri áhættugreiningu
13:10-16:10	Líkamleg einkenni af óljósum toga (*Somatic symptom disorders*)
13:10-16:10	Skynsamleg ávísun sýklalyfja á Íslandi
13:10-16:10	Nýjungar í meðferð lungnasjúkdóma
13:10-16:10	Liðskoðun (vinnubúðir)

Miðvikudagur 20. janúar

09:00-12:00	Nýjungar í HNE
09:00-12:00	Heilsa fatlaðs fólks – að hverju ber að huga?
09:00-12:00	Almennar bólusetningar: Staðan í dag og tækifæri framtíðar
09:00-12:00	Vottorð – vandamál eða verðugt verkefni?
12:10-13:00	Hádegisverðarfundir: Heilsugátt – framtíðarsýn og möguleikar Nýjar leiðbeiningar í endurlífgun Hópleit að ristilkrabbameini, hvar erum við stödd á Íslandi?
13:10-16:10	Í upphafi skal endirinn skoða
13:10-16:10	Meltingarlækningar
13:10-16:10	Nokkur tilfelli af Barnaspítala Hringsins
	gagnvirkt málþing
13:10-16:10	Endurlífgun á nýburum og eldri börnum (vinnubúðir)

Fimmtudagur 21. janúar

09:00-12:00	Langvinnir bláæðasjúkdómar í ganglimum. Breyttir tímar í greiningu og meðferð
09:00-12:00	Alzheimer-sjúkdómur, nýjungar við sjóndeildarhring
09:00-12:00	Erfðalæknisfræði 101 fyrir lækna
12:10-13:00	Hádegisverðarfundir: Heilsa og heilsuvernd lækna. Umræður um tillögur nefndar LÍ um heilsu og vellíðan lækna Bráðaofnæmi - greinum það rétt
13:10-16:10	Fæddur í röngum líkama
13:10-16:10	Segabrottnám í bráðablóðþurrðarslagi
13:10-16:10	*Postgraduate Medical Training in Iceland*
13:10-16:10	Lagamál

Föstudagur 22. janúar

09:00-12:00	*Major trauma*
09:00-12:00	Krabbamein í meltingarvegi
09:00-12:00	Hnattræn heilsa
12:10-13:00	Hádegisverðarfundir: Heilræðavísur og lífsreglur Megasar *Multimorbidity*
13:10-16:10	PET: gæluverkefni eða nauðsyn í nútímalæknisfræði
13:10-16:10	Fjölvandasjúklingar í heilsugæslu
13:10-16:10	Að vitja orða - Málþing um læknisfræði og bókmenntir
13:10-16:10	*Major trauma* (vinnubúðir)
16:20	Lokadagskrá: Glíma
17:00	Kokdillir

NOR150201

Toujeo®
insúlín glargín 300 einingar/ml

SANOFI

Toujeo 300 einingar/ml stungulyf, lausn í áfylltum penna (SoloStar). Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. ATC-kóði: A10AE04
Samantekt á eiginleikum lyfs – styttur texti SPC
Virk innihaldsefni og styrkleikar: Hver ml inniheldur 300 einingar af glargíninsúlíni* (jafngilt 10,91 mg). Hver penni inniheldur 1,5 ml af stungulyfi, lausn, jafngildir 450 einingum. *Glargíninsúlín er framleitt með DNA-samrunalíftækni í *Escherichia coli*. **Ábendingar:** Meðferð við sykursýki (diabetes mellitus) hjá fullorðnum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar Toujeo er grunninsúlín sem á að gefa einu sinni á sólarhring hvenær dagsins sem er, helst á sama tíma á hverjum degi. Skömmtun (skammtur og tímasetning lyfjagjafar) Toujeo þarf að ákvarða einstaklingsbundið. Við sykursýki af tegund 1 verður að gefa Toujeo ásamt skammvirku-/fljótvirku insúlíni til þess að uppfylla þörf fyrir máltíðarinsúlín. Sjúklingum með sykursýki af tegund 2 má einnig gefa Toujeo ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Styrkur lyfsins er tilgreindur í einingum. Einingarnar eiga aðeins við um Toujeo og eru ekki þær sömu og alþjóðlegar einingar (a.e.) eða einingarnar sem eru notaðar til að tilgreina styrkleika annarra insúlínhliðstæðna. *Sveigjanlegur tími lyfjagjafar* Ef þörf er á geta sjúklingar gefið Toujeo allt að 3 klst. fyrir eða eftir venjulegan tíma lyfjagjafar. Sjúklingum sem gleyma skammti ætti að ráðleggja að fylgjast með blóðsykri og halda síðan áfram venjulegri skammtaáætlun þ.e. skömmtun einu sinni á sólarhring. Sjúklingar eiga að vera upplýstir um að nota ekki tvöfaldan skammt til þess að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist. *Upphafsnotkun* *Sjúklingar með sykursýki af tegund 1* Toujeo á að nota einu sinni á sólarhring ásamt máltíðarinsúlíni og skammta þarf að aðlaga einstaklingsbundið. *Sjúklingar með sykursýki af tegund 2* Ráðlagður byrjunarskammtur er 0,2 einingar/kg eftir einstaklingsbundna skammtaaðlögun. *Skipt á milli glargíninsúlíns 100 einingar/ml og Toujeo* Glargíninsúlín 100 einingar/ml og Toujeo eru ekki jafngild og ekki er hægt að víxla þeim beint. Þegar skipt er úr glargíninsúlíni 100 einingar/ml í Toujeo er það gert í þrepum með einingu á móti einingu en hugsanlega þarf stærri skammt af Toujeo (u.þ.b. 10-18%) til þess að ná gildum glúkósa í plasma á því bili sem stefnt er að. Þegar skipt er úr Toujeo í glargíninsúlíni 100 einingar/ml þarf að minnka skammtinn um (um u.þ.b. 20%) til að draga úr hættu á blóðsykursfalli. Mælt er með nánu eftirliti með efnaskiptum meðan verið er að skipta um insúlíntegund og fyrstu vikurnar eftir að það er gert. *Skipt úr öðru grunninsúlíni í Toujeo* Þegar breytt er um meðferð með meðallangvirku eða langvirku insúlíni yfir í Toujeo getur þurft að breyta skömmtum grunninsúlínsins og einnig getur þurft að breyta samhliða sykursýkismeðferð (skammti og tímasetningu á gjöf venjulegs insúlíns eða skjótvirkrar insúlínhliðstæðu til viðbótar eða skammti sykursýkislyfs til inntöku). Þegar skipt er úr grunninsúlíni sem gefið var einu sinni á sólarhring í gjöf Toujeo einu sinni á sólarhring er það gert í þrepum með einingu á móti einingu byggt á skammti grunninsúlínsins. Þegar skipt er úr grunninsúlíni sem gefið er tvisvar á dag í gjöf Toujeo einu sinni á dag er ráðlagður upphafsskammtur Toujeo 80% af heildarsólarhringsskammti grunninsúlínsins sem hætt er að nota. Sjúklingar sem nota stóra insúlínskammta vegna mótefnamyndunar gegn mannainsúlíni geta fengið betri insúlínsvörun með Toujeo. Mælt er með nánu eftirliti með efnaskiptum meðan verið er að skipta um insúlíntegund og fyrstu vikurnar eftir að það er gert. Vegna betri stjórnunar efnaskipta sem leitt getur til aukins næmis fyrir insúlíni getur reynst nauðsynlegt að breyta insúlínskömmtun frekar. Einnig getur þurft að breyta skammti ef til dæmis líkamsþyngd sjúklings breytist eða ef hann breytir lifnaðarháttum, ef tímasetningu insúlíngjafar er breytt eða aðrar aðstæður koma upp sem auka hættu á blóðsykursfalli eða blóðsykurshækkun. *Skipt úr Toujeo í annað grunninsúlín* Mælt er með nánu eftirliti læknis með efnaskiptum meðan verið er að skipta um insúlíntegund og fyrstu vikurnar eftir að það er gert. Sjá samantekt á eiginleikum lyfja sem skipt er í. *Sérstakir sjúklingahópar* Toujeo má nota hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. *Aldraðir (65 ára og eldri)* Hjá öldruðum getur versnandi nýrnastarfsemi leitt til stöðugt minnkandi insúlínþarfar. *Skert nýrnastarfsemi* Insúlínþörf sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi getur verið minni vegna minna insúlínumbrots. *Skert lifrarstarfsemi* Insúlínþörf getur minnkað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna skertrar getu til nýmyndunar glúkósa og minna insúlínumbrots. *Börn* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Toujeo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Lyfjagjöf Toujeo er eingöngu til notkunar undir húð. Toujeo er gefið með inndælingu undir húð í kviðvegg, axlarvöðva eða læri. Breyta verður um stungustað á stungusvæði frá einni lyfjagjöf til annarrar. Toujeo má ekki gefa í bláæð. Forðaverkun Toujeo er háð inndælingu þess í vef undir húð. Ef venjulegur skammtur sem gefinn er undir húð er gefinn í bláæð getur það valdið verulegu blóðsykursfalli. Toujeo má ekki nota í insúlíndælur. Með Toujeo SoloStar áfylltum penna er hægt að gefa skammt með inndælingu á bilinu 1-80 einingar í þrepum með 1 einingu. Skammtaglugginn sýnir fjölda Toujeo eininga sem verða gefnar með hverri inndælingu. Toujeo SoloStar áfylltur penni er sérstaklega gerður fyrir Toujeo, því þarf ekki að endurreikna skammtinn. Toujeo skammtinn má ekki draga upp úr rörlykju SoloStar áfyllta pennans í sprautu þar sem það getur leitt til verulegrar ofskömmtunar. Fyrir hverja inndælingu verður að nota nýja sæfða nál. Endurnotkun nála eykur hættu á stífluðum nálum sem getur valdið of- eða vanskömmtun. Til að koma í veg fyrir hugsanlegt smit sjúkdóma má einungis nota hvern penna handa einum og sama einstaklingi, jafnvel þótt skipt sé um nál. Áður en byrjað er að nota Toujeo SoloStar áfylltan penna verður að lesa notkunarleiðbeiningarnar í fylgiseðlinum vandlega. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju hjálparefnanna. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is**. **Mikilvægar öryggisupplýsingar:** Markaðsleyfi lyfsins er háð sérstökum skilyrðum. Lyfinu fylgir fræðsluefni fyrir lækna og sjúklinga sem sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér og kynnt það sem við á fyrir sjúklingi ásamt því að afhenda honum efni ætlað sjúklingum til varðveislu. Fyrir frekari upplýsingar og/eða pöntun á fræðsluefni skal hafa samband við umboðsmann Sanofi á Íslandi, Vistor hf., sími: 535-7000. **Markaðsleyfishafi:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Þýskaland. Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími: 535-7000. **Dagsetning síðustu samþykktar SPC sem þessi stytti texti byggir á:** 22. júní 2015 Ath. textinn er styttur. Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. **Pakkningastærðir:** 3 x 1,5 ml og 5 x 1,5 ml. **Ávísunarheimild og afgreiðsluflokkar:** R. **Leyfilegt hámarksverð í smásölu (samþykkt verð 1. nóvember 2015):** 3 x 1,5 ml: 9.039 kr. 5 x 1,5 ml: 14.130 kr. **Greiðsluþátttaka:** G.

TARGIN®
OXYCODON/NALOXON

Targin (Stytt samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)
Targin 5 mg/2,5 mg: Hver forðatafla inniheldur 5 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 4,5 mg af oxýkódoni og 2,73 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati sem jafngilda 2,5 mg af naloxónhýdróklóríði og 2,25 mg af naloxóni. Targin 10 mg/5 mg: Hver forðatafla inniheldur 10 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 9 mg af oxýkódoni og 5,45 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati sem jafngilda 5 mg af naloxónhýdróklóríði og 4,5 mg af naloxóni. Targin 20 mg/10 mg: Hver forðatafla inniheldur 20 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 18 mg af oxýkódoni og 10,9 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati sem jafngilda 10 mg af naloxónhýdróklóríði og 9 mg af naloxóni.
Targin 40 mg/20 mg: Hver forðatafla inniheldur 40 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 36 mg af oxýkódoni og 21,8 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati sem jafngilda 20 mg af naloxónhýdróklóríði og 18 mg af naloxóni. **Ábendingar:** Miklir verkir sem ekki næst nægileg stjórn á nema með ópíóíð verkjalyfjum. Annar valkostur til meðferðar við einkennum hjá sjúklingum með alvarlegt eða mjög alvarlegt fótaóeirðarheilkenni, þegar meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist.
Ópíóíð mótlyfinu naloxóni er bætt í til að vinna gegn hægðatregðu af völdum ópíóíða með því að blokka verkun oxýkódons við ópíóíð viðtaka staðbundið í þörmum. Targin er ætlað fullorðnum.
Skammtar og lyfjagjöf: Verkjastilling: Virkni Targin við verkjastillingu er sambærileg við forðalyfjaform oxýkódonhýdróklóríðs. Skammtinn á að laga að því hversu miklir verkirnir eru og hve næmur hver sjúklingur er. Targin á að gefa eins og hér segir nema því sé ávísað á annan hátt. *Fullorðnir:* Venjulegur upphafsskammtur fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið ópíóíða áður er 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti. Lyfið er fáanlegt í minni styrkleika til að auðvelda skammtastillingar þegar ópíóíðmeðferð er hafin og við alögun á einstaklingsbundnum skammti. Gefa má sjúklingum sem nú þegar fá ópíóíða stærri upphafsskammta af Targin og ræðst það af fyrri reynslu þeirra af ópíóíðum. Targin 5 mg/2,5 mg er ætlað til skammtastillingar þegar verið er að hefja ópíóíðmeðferð og aðlögunar á einstaklingsbundnum skammti. Hámarksdagsskammtur Targin er 160 mg af oxýkódonhýdróklóríði og 80 mg af naloxónhýdróklóríði. Hámarksdagskammt á eingöngu að gefa sjúklingum sem áður hafa fengið stöðugan daglegan viðhaldsskammt af Targin, en eru farnir að þurfa á stærri skammti að halda. Sýna á sérstaka aðgæslu ef íhugað er að stækka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum sem þurfa stærri skammta af Targin á að íhuga að gefa til viðbótar oxýkódonhýdróklóríð forðalyf með sama tíma milli skammta, að teknu tilliti til 400 mg hámarksdagsskammts af oxýkódonhýdróklóríð forðalyfi. Sé gefinn viðbótarskammtur af oxýkódonhýdróklóríði getur það dregið úr jákvæðum áhrifum naloxónhýdróklóríðs á þarmastarfsemi. Eftir algjöra stöðvun á meðferð með Targin og skipti yfir í annan ópíóíða í kjölfarið má búast við að þarmastarfsemi versni. Sumir sjúklingar sem taka Targin samkvæmt reglulegri tímaáætlun þurfa skjótverkandi verkjalyf sem hjálparmeðferð við bráðaverkjum. Targin er forðalyfjaform og því ekki ætlað til meðferðar við bráðaverkjum. Til meðferðar við bráðaverkjum á einn skammtur af hjálparmeðferð að vera um einn sjötti hluti sambærilegs dagsskammts af oxýkódonhýdróklóríði. Ef þörf er fyrir meira en tvo bráðaskammta á dag er það vanalega vísbending um að aðlaga þurfi skammtinn af Targin upp á við. Þessa aðlögun á að gera á 1-2 daga fresti með 5 mg/2,5 mg tvisvar á dag eða ef þurfa þykir 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði þar til skammtur er orðinn stöðugur. Markmiðið er að koma á sértækum skammti fyrir hvern sjúkling um sig tvisvar á dag sem viðheldur nægri verkjastillingu og lágmarksnotkun bráðalyfja svo lengi sem þörf er fyrir verkjameðferð. Targin er tekið í ákvörðuðum skammti tvisvar á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu.
Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og að morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að verkjum þeirra, en slíkt fer eftir verkjum hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar. Hjá sjúklingum sem eru ekki með krabbameinstengda verki er yfirleitt nóg að gefa dagsskammta sem nema allt að 40 mg/20 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði, en þörf getur verið á stærri skömmtum. Fótaóeirðarheilkenni Targin er ætlað sjúklingum sem hafa haft fótaóeirðarheilkenni í a.m.k. 6 mánuði. Einkenni fótaóeirðar þurfa að vera til staðar daglega og að degi til (≥ 4 daga í viku). Nota á Targin eftir að fyrri meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist. Meðferð með dópamínvirkum lyfjum er talin hafa brugðist ef svörun er ófullnægjandi, ef svörun hefur orðið ófullnægjandi með tímanum, ef einkenni aukast eða ef lyfið þolist ekki ásættanlega þrátt fyrir að skammtar séu fullnægjandi. Fyrri meðferð með a.m.k. einu dópamínvirku lyfi þarf yfirleitt að hafa staðið í 4 vikur. Ef dópamínvirka lyfið þolist ekki ásættanlega getur skemmri tími verið fullnægjandi. Skammtinn á að laga að næmi hvers sjúklings. Meðferð með Targin hjá sjúklingum með fótaóeirðarheilkenni á að fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð við fótaóeirðarheilkenni. Targin á að gefa eins og hér segir nema því sé ávísað á annan hátt: *Fullorðnir:* Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg/2,5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti.
Ef þörf er á stórum skömmtum er ráðlagt að stilla skammta vikulega. Meðal dagsskammtur í lykilrannsókninni var 20 mg/10 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði. Sumir sjúklingar geta haft hag af stærri dagsskömmtum, allt að 60 mg/30 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði að hámarki. Targin er tekið í ákvörðuðum skammti tvisvar á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu. Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að hverjum og einum, en slíkt fer eftir ástandi hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar. Aðferð við lyfjagjöf: Til inntöku. Targin á að taka í fyrirfram ákveðnum skammti tvisvar á dag samkvæmt fastri tímaáætlun. Forðatöflurnar má taka með eða án matar með nægum vökva. Targin verður að gleypa í heilu lagi, hvorki má brjóta þær, tyggja né mylja.
Tímalengd notkunar: Targin á ekki að gefa lengur en brýna nauðsyn ber til. Sé þörf fyrir langtíma meðferð vegna eðlis og alvarleika sjúkdóms, verður að fylgjast vel og reglulega með sjúklingi til þess að ákvarða hvort og hversu mikil þörf er á frekari meðferð. Verkjastilling: Þegar sjúklingur þarf ekki lengur ópíóíðmeðferð er ráðlegt að minnka skammt smám saman. Fótaóeirðarheilkenni: Leggja á klínískt mat á sjúklinga sem fá meðferð með Targin a.m.k. á þriggja mánaða fresti. Ekki á að halda meðferð áfram nema talið sé að Targin hafi tilætluð áhrif og ávinningur vegi þyngra en aukaverkanir og hugsanleg skaðleg áhrif hjá hverjum sjúklingi. Áður en meðferð við fótaóeirðarheilkenni er haldið áfram umfram 1 ár á að íhuga að minnka skammta af Targin smám saman á u.þ.b. einni viku, til að ganga úr skugga um hvort þörf er á áframhaldandi meðferð með Targin. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur ópíóíðmeðferð er ráðlegt að minnka skammt smám saman á u.þ.b. einni viku til að draga úr hættu á fráhvarfseinkennum.
Frábendingar: Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna, allar þær aðstæður þar sem ekki á að nota ópíóíða, alvarleg öndunarbæling með súrefnisskorti í vefjum og/eða koltvísýringshækkun (hypercapnia), alvarleg langvarandi lungnateppa, hægri hjartabilun (cor pulmonale), alvarlegur astmi, þarmalömun sem er ekki af völdum ópíóíða, miðlungi mikil eða alvarlega skert lifrarstarfsemi. Að auki fyrir fótaóeirðarheilkenni: saga um misnotkun ópíóíðlyfja. Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Afgreiðslutilhögun og greiðsluþátttaka: R, X, O. **Pakkningar og hámarkssmásöluverð** 1. nóvember 2015: Targin 5 mg/2,5 mg: 28 stk. 3277 kr., 98 stk. 8605 kr. Targin 10 mg/5 mg: 28 stk. 4918 kr., 98 stk. 14.166 kr. Targin 20 mg/10 mg: 28 stk. 8764 kr., 98 stk. 23.766 kr. Targin 40 mg/20 mg: 28 stk. 16.177 kr., 98 stk 43.933 kr. **Markaðsleyfishafi:** Norpharma A/S, Frydenlundsvej 30, DK-2950 Vedbæk, Danmörk. **Dags. SmPC:** 26. ágúst 2015. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast á www.serlyfjaskra.is eða hjá umboðsaðila á Íslandi: Icepharma hf., Lynghálsi 13, 110 Reykjavík sími: 540 8000.

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Pradaxa, 150 mg, hörð hylki. Boehringer Ingelheim International GmbH. ATC flokkur: B01AE07. Samantekt á Eiginleikum lyfs – styttur texti SPC

Virk innihaldsefni og styrkleikar: Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílat (sem mesílat). Ábendingar: Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila; aldur ≥ 75 ára; hjartabilun (NYHA flokkur ≥ II); sykursýki; háþrýstingur. Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar (SPAF, DVT/PE): Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF): Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 300 mg tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Meðferð ætti að vera langvarandi. Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki (DVT/PE): Ráðlagður sólarhringsskammtur af Pradaxa er 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring eftir meðferð með stungulyfi til segavarnar í a.m.k. 5 daga. Meðferðarríma á að ákveða einstaklingsbundið að undangengnu vandlegu mati á ávinningi af meðferð gegn blæðingarhættu. Stuttur meðferðartími (a.m.k. 3 mánuðir) á að grundvallasta á tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða rúmlegu/skertri hreyfigetu) og lengri meðferðartími á að grundvallast á viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum. SPAF, DVT/PE: Fyrir eftirtalda hópa er ráðlagður sólarhringsskammtur 220 mg af Pradaxa, tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring: Sjúklingar 80 ára og eldri. Sjúklingar sem fá verapamíl samhliða.Velja skal sólarhringsskammt af Pradaxa, sem er 300 mg eða 220 mg, út frá einstaklingsmati m.t.t. **hættu á segareki og blæðingarhættu fyrir eftirfarandi hópa:** Sjúklingar á aldrinum 7580 ára. Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði. Aðrir sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu. **Ráðleggingar um notkun** Pradaxa 220 mg, tekið sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring eru byggðar á greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum og hafa ekki verið rannsakaðar við klínískar aðstæður. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um, að ef upp kemur óþol gegn dabigatrani, að ráðfæra sig strax við meðferðarlæknինn til að skipta yfir á aðra viðunandi meðferðarmöguleika til fyrirbyggingar á heilaslagi og segareki í slagæðum tengt gáttatifi **eða við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki**. *Aldraðir (SPAF, DVT/PE):* Sjúklinga á aldrinum 7580 **ára skal meðhöndla með ٢٢٠ mg sólarhringsskammti sem eitt ١١٠ mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar hættan á segareki er lítil og blæðingarhætta er mikil getur læknirinn metið ein**staklingsbundið að skammtur verði 220 mg sem á að taka sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Sjúklinga sem eru 80 ára og eldri á að meðhöndla með sólarhringsskammti 220 mg sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring, vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingahópi. **Þar sem sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng meðal aldraðra (>٧٥ ára), skal meta nýrnastarfsemi með því að reikna út** kreatínínúthreinsun (CrCL), áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð, sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL **< ٣٠** ml/mín). Meðan á meðferð stendur skal meta nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður, þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyf eru gefin samhliða o.s. frv.). *Sjúklingar í blæðingarhættu (SPAF, DVT/PE):* Fylgjast skal náið með (einkennum blæðinga eða blóðleysis) sjúklingum í aukinni blæðingarhættu. **Læknirinn getur ákveðið skammtaaðlögun einstaklingsbundið eftir mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu.** Storkupróf getur hjálpað til við að finna sjúklinga í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatrani. **Þegar of mikil útsetning fyrir dabigatrani kemur í ljós hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu er mælt með því að nota ٢٢٠ mg skammt sem er tekinn sem eitt** 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar klínískt mikilvæg blæðing á sér stað skal gera hlé á meðferð. Hjá sjúklingum með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði má íhuga skammtinn 220 mg tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring vegna aukinnar hættu á meiriháttar blæðingu í meltingarvegi. Mat á nýrnastarfsemi (SPAF, DVT/PE): Hjá öllum sjúklingum: Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL **áður en meðferð með** Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL **< ٣٠** ml/mín). Pradaxa er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja). Aukin skilyrði hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára: Meta skal nýrnastarfsemi a.m.k. einu sinni á ári, eða oftar eftir þörfum, við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferð með Pradaxa stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja). Aðferðin sem er notuð til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín) meðan á klínísku þróunarferli fyrir Pradaxa stóð var Cockgroft-Gault **aðferðin. Jafnan er eftirfarandi:** Fyrir kreatínín í µmol/l: (1,23 ´ (140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/ (kreatínín í sermi [µmol/l]). Fyrir kreatínín í mg/dl: ((140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/ (72 ´ kreatínín í sermi [mg/dl]). Mælt er með þessari aðferð þegar meta þarf CrCL hjá sjúklingum bæði áður og á meðan á meðferð með Pradaxa stendur. Sérstakir sjúklingahópar: *Skert nýrnastarfsemi (SPAF, DVT/PE):* Alvarleg nýrnabilun (CrCL **< ٣٠** ml/mín) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með litla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL **≤ ٨٠ ml/mín). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (**CrCL **٣٠-٥٠ ml/mín) er ráðlagður skammtur einnig ٢٢٠ mg, tekinn sem eitt ١٥٠ mg hylki tvisvar á sólarhring. Hinsvegar hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu skal íhuga minnkun Pradaxa skammta í ٢٢٠ mg, sem eitt ١١٥** 0 mg hylki tvisvar á sólarhring. Náið klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. *Samhliða notkun Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum Pglýkóprótein (P-gp) hemlum t.d. amíódaróni, kínidíni* **eða** *verapamíli (SPAF, DVT/PE):* Ekki er þörf á aðlögun skammta við samhliða notkun með amíódaróni eða kínidíni. Minnka skal skammt í 220 mg, tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring, hjá sjúklingum sem fá samhliða dabigatran etexílat og verapamíl. Í slíkum tilvikum á að taka Pradaxa og þessi lyf á sama tíma. *Líkamsþyngd (SPAF, DVT/PE):* Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta en mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg. *Kyn (SPAF, DVT/PE):* Miðað við fyrirliggjandi klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta. *Skert lifrarstarfsemi (SPAF, DVT/PE):* Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > tvöföld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá **þátt**töku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum sjúklingahópi og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum sjúklingahópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins. *Skipt um meðferð frá (SPAF, DVT/PE): Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:* Mælt er með því að bíða 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er frá dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar. *Meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa:* Gefa á dabigatran etexílat 0-2 klst. **áður en kominn er tími til að taka næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í blæð (UFH)).** *Pradaxa meðferð í Kvítamínhemla (VKA):* Aðlaga skal upphafstíma VKA miðað við CrCL á eftirfarandi hátt: CrCL **≥** ٥٠ ml/mín, byrja notkun VKA 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. CrCL ≥ 30< 50 ml/mín, byrja notkun VKA 2 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að Pradaxa getur hækkað INR mun INR endurspegla betur verkun VKA eftir að meðferð með Pradaxa hefur verið hætt í a.m.k. 2 daga. Þangað til skal túlka INR með varúð. **Úr** *VKA í Pradaxa meðferð:* Hætta skal meðferð með VKA. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0. *Rafvending (SPAF, DVT/PE):* Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur. *Börn (SPAF):* Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni: Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum. Börn (DVT/PE): Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga. *Gleymdur skammtur (SPAF, DVT/PE):* Skammt af dabigatran etexílati sem gleymst hefur má taka allt að ٦ klst. **áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við ٦ klst**. eru að næsta áætlaða skammti. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta. *Lyfjagjöf (SPAF, DVT/PE):* Pradaxa **má taka með eða án matar.** Pradaxa á að taka í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL **< ٣٠ ml/mín).** Virk blæðing af klínískri þýðingu. Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, **æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða**. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir **sérstökum** kringumstæðum þar sem verið er að skipta úr eða í meðferð með Pradaxa **eða þegar óþáttað** heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri blæð eða slagæð. Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er **líklegt að hafi áhrif á lifun.** Samhliða meðferð í inntöku með ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli og dronedaroni. Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Mikilvægar öryggisupplýsingar:** Markaðsleyfi lyfsins er háð sérstökum skilyrðum. Lyfinu fylgir fræðsluefni fyrir lækna og öryggiskort fyrir sjúklinga sem sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér og kynnt það sem við á fyrir sjúklingi ásamt því að afhenda honum öryggiskort ætlað sjúklingum til varðveislu. Fyrir frekari upplýsingar og/eða pöntun á fræðsluefni skal hafa samband við umboðsmann Boehringer Ingelheim á Íslandi, Vistor hf., **sími:** ٧٠٠٠ ٥٢٥ eða í gegnum www.pradaxa.is. **Markaðsleyfishafi:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, **Þýskaland**. **Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er** Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími 535-7000. **Dagsetning síðustu samþykktar SPC sem þessi stytti texti byggir á**: 07/2015. **Ath. textinn er styttur. Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og verð (Nov 2015)**: Pradaxa 150 mg, 60 stk. 15.215 kr.; Pradaxa 150 mg, 180 stk. 39.274 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R, einungis afgreitt gegn lyfseðli. **Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga:** G. Sjá nánari upplýsingar á vef Lyfjagreiðslunefndar: www.lgn.is

Pradaxa, 110 mg, hörð hylki**. Boehringer Ingelheim International GmbH. ATC flokkur: B01AE07. Samantekt á Eiginleikum lyfs – styttur texti SPC.**

Virk innihaldsefni og styrkleikar: Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílat (sem mesílat). Ábendingar: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila; aldur ≥ 75 ára; hjartabilun (NYHA flokkur ≥ II); sykursýki; háþrýstingur. Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Forvörn gegn VTE: Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti: Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 220 mg einu sinni á dag, taka skal 2 hylki sem innihalda 110 mg. Meðferð skal hefja innan 14 klst. eftir að aðgerð lýkur með inntöku á einu 110 mg hylki og halda áfram með 2 hylki einu sinni á dag í samtals 10 daga. Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti: Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 220 mg einu sinni á **sólarhring**, taka skal 2 hylki sem innihalda 110 mg. Meðferð skal hefja innan 14 klst. eftir að aðgerð lýkur með inntöku á einu 110 mg hylki og halda áfram með 2 hylki einu sinni á sólarhring í samtals 2835 daga. Fyrir eftirfarandi hópa er ráðlagður sólarhringsskammtur af Pradaxa 150 mg tekin einu sinni á sólarhring sem 2 hylki af 75 mg. Meðferð skal hefja innan 1-4 klst. eftir að aðgerð lýkur með inntöku á einu 75 mg hylki og halda áfram með 2 hylki einu sinni á sólarhring í samtals 10 daga (hnéliðskipti) eða 2835 daga (mjaðmarliðskipti): Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCL) 3050 ml/mín). Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl, amíódarón, kínidín. Sjúklingar 75 ára og eldri. Fyrir báðar aðgerðirnar á við að ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar skal fresta því að hefja meðferðina. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á dag. Mat á nýrnastarfsemi (forvörn gegn VTE): Hjá öllum sjúklingum: Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín). Pradaxa er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja). Aðferðin sem er notuð til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín) meðan á klínísku þróunarferli fyrir Pradaxa stóð var Cockgroft-Gault aðferðin. Jafnan er eftirfarandi: Fyrir kreatínín í µmol/l: (1,23 ´ (140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/(kreatínín í sermi [µmol/l]). Fyrir kreatínín í mg/dl: ((140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/(72 ´ kreatínín í sermi [mg/dl]). Mælt er með þessari aðferð þegar meta þarf CrCL hjá sjúklingum bæði áður og á meðan á meðferð með Pradaxa stendur. Sérstakir sjúklingahópar: *Skert nýrnastarfsemi (forvörn gegn VTE):* Alvarleg nýrnabilun (CrCL **< ٣٠** ml/mín) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa. Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 3050 ml/mín). Meðhöndla skal þessa sjúklinga með varúð. Ráðlagður skammtur er 150 mg tekið einu sinni á sólarhring sem tvö hylki af 75 mg. *Samhliða notkun Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum Pglýkóprótein hemlum t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli (forvörn gegn VTE):* Minnka skal skammta í 150 mg af Pradaxa tekinn sem tvö 75 mg hylki einu sinn á sólarhring hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabigatran etexílat og amíódaróni, kínidíni eða verapamíli samhliða. Við þessar aðstæður á að taka Pradaxa og þessi lyf á sama tíma. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með dabigatran etexílati og verapamíli, skal íhuga minnkun Pradaxa skammta í 75 mg á sólarhring. *Aldraðir (forvörn gegn VTE):* Hjá öldruðum sjúklingum (>75 **ára) er takmörkuð klínísk reynsla. Meðhöndla skal þessa sjúklinga með varúð. Ráðlagður skammtur er ١٥٠ mg tekið einu sinni á dag sem ٢ hylki af ٧٥ mg.** Þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng meðal aldraðra (>75 ára), skal meta nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL, áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð, sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín). Meðan á meðferð stendur skal meta nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður, þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyf eru gefin samhliða o.s. frv.). *Skert lifrarstarfsemi (forvörn gegn VTE):* Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > tvöföld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum sem rannsökuðu forvörn gegn VTE við valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Engin reynsla er af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum sjúklingahópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins. *Líkamsþyngd (forvörn gegn VTE):* Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun lyfsins við ráðlagða skammta hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg eða >110 kg. Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta en mælt er með nákvæmu eftirliti. *Kyn (forvörn gegn VTE):* Miðað við fyrirliggjandi klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta. *Skipt um meðferð (forvörn gegn VTE):* **Úr** *Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:* Mælt er með því að bíða í 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er af Pradaxa yfir á segavarnarlyf til inndælingar. Úr *meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa:* Gefa á dabigatran etexílat 02 klst. áður en kominn er tími til að taka næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í blæð (UFH)). *Börn (forvörn gegn VTE):* Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni: Forvörn gegn VTE hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. *Gleymdur skammtur (forvörn gegn VTE):* Mælt er með því að halda áfram að taka daglegan skammt dabigatrans á sama tíma næsta dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta. Fyrirbyggjandi meðferð

gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF): Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 300 mg tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Meðferð ætti að vera langvarandi. Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki (DVT/PE): **Ráðlagður skammtur af** Pradaxa er 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring eftir meðferð með stungulyfi til segavarnar í a.m.k. 5 daga. Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið að undangengnu vandlegu mati á ávinningi af meðferð gegn blæðingarhættu. Stuttur meðferðartími (a.m.k. 3 mánuðir) á að grundvallast af tímabundum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða rúmlegu/skertri hreyfigetu) og lengri meðferðartími á að grundvallast á viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum. SPAF, DVT/PE: Fyrir eftirtalda **hópa er ráðlagður sólarhringsskammtur** af 220 mg af Pradaxa, tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring: Sjúklingar 80 ára og eldri. Sjúklingar sem fá verapamíl samhliða. Fyrir eftirtalda hópa er ráðlagður sólarhringsskammtur af Pradaxa 300 mg eða 220 mg, valinn á grundvelli einstaklingsbundins mats segareks- og blæðingarhættu: Sjúklingar á aldrinum 7580 ára. Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði. Aðrir sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu. **Ráðleggingar um notkun** Pradaxa 220 mg, tekið sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring eru byggðar á greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum og hafa ekki verið rannsakaðar við klínískar aðstæður. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um, að ef upp kemur óþol gegn dabigatrani, að ráðfæra sig strax við meðferðarlæknինn til að skipta yfir á aðra viðunandi meðferðarmöguleika til fyrirbyggingar á heilaslagi og segareki í slagæðum tengt gáttatifi **eða við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki**. *Aldraðir (SPAF, DVT/PE):* Sjúklinga á aldrinum 7580 ára skal meðhöndla með 300 mg sólarhringsskammti sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar hættan á segareki er lítil og blæðingarhætta er mikil getur læknirinn metið einstaklingsbundið að skammtur verði 220 mg sem á að taka sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Sjúklinga sem eru 80 ára og eldri á að meðhöndla með sólarhringsskammti 220 mg sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring, vegna aukinnar blæðingarhættu hjá þessum sjúklingahópi. Þar sem sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng meðal aldraðra (>٧٥ ára), skal meta nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL, áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð, sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL <30 ml/mín). Meðan á meðferð stendur skal meta nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður, þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyf eru gefin samhliða o.s. frv.). *Sjúklingar í blæðingarhættu (SPAF, DVT/PE):* Fylgjast skal náið með (einkennum blæðinga eða blóðleysis) sjúklingum í aukinni blæðingarhættu. **Lækninrinn getur ákveðið skammtaaðlögun einstaklingsbundið eftir mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu.** Storkupróf getur hjálpað til við að finna sjúklinga í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatrani. **Þegar of mikil útsetning fyrir** dabigatrani kemur í ljós hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu er mælt með því að nota 220 mg skammt sem er tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar klínískt mikilvæg blæðing á sér stað skal gera hlé á meðferð. Hjá sjúklingum með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði má íhuga skammtinn 220 mg tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring vegna aukinnar hættu á meiriháttar blæðingu í meltingarvegi. Mat á nýrnastarfsemi (SPAF, DVT/PE): Hjá öllum sjúklingum: Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL **áður en meðferð með** Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi. Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyfja). Aukin skilyrði hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára: Meta skal nýrnastarfsemi a.m.k. einu sinni á ári, eða oftar eftir þörfum, við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferð með Pradaxa stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja). Aðferðin sem er notuð til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín) meðan á klínísku þróunarferli prunar Pradaxa st**óð var** Cockgroft-Gault **aðferðin**. *Skert nýrnastarfsemi (SPAF, DVT/PE):* Alvarleg nýrnabilun (CrCL **< ٣٠** ml/mín) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með litla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL **≤ ٨٠** ml/mín). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL ٣٠-٥٠ ml/mín) er ráðlagður skammtur einnig 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Hinsvegar hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu skal íhuga minnkun Pradaxa skammta í 220 mg, sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Náið klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. *Samhliða notkun Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum Pglýkóprótein (P-gp) hemlum t.d. amíódaróni, kínidíni* **eða** *verapamíli (SPAF, DVT/PE):* Ekki er þörf á aðlögun skammta við samhliða notkun með amíódaróni **eða** kínidíni. Minnka skal skammt í 220 mg, tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring, hjá sjúklingum sem fá samhliða dabigatran etexílat og verapamíl. Í slíkum tilvikum á að taka Pradaxa og verapamíl á sama tíma. *Líkamsþyngd (SPAF, DVT/PE):* Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta en mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg. *Kyn (SPAF, DVT/PE):* Miðað við fyrirliggjandi klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta. *Skert lifrarstarfsemi (SPAF, DVT/PE):* Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > tvöföld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá **þá**tttöku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum sjúklingahópi og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum sjúklingahópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins. *Skipt um meðferð (SPAF, DVT/PE):* **Úr** *Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:* Mælt er með því að bíða 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er frá dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar. **Úr** *meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa:* Stöðvið gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefjið göf á dabigatran etexílati 0-2 klst. **áður en kominn er tími til að taka næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað** heparín **í bláæð (UFH)). Úr** *Pradaxa meðferð í Kvítamínhemla (VKA):* Aðlaga skal upphafstíma VKA m.v. CrCL á eftirfarandi hátt: CrCL **≥ ٥٠** ml/mín, byrja notkun VKA 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. CrCL **≥ ٢٠**-< 50 ml/mín, byrja notkun VKA 2 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að Pradaxa getur hækkað INR mun INR endurspegla betur verkun VKA eftir að meðferð með Pradaxa hefur verið hætt í a.m.k. 2 daga. Þangað til, skal túlka INR gildi með varúð. **Úr** *VKA í Pradaxa meðferð:* Hætta skal meðferð með VKA. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0. *Rafvending (SPAF, DVT/PE):* Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur. *Börn (SPAF):* Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni: Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum. Börn (DVT/PE): Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Ekki er hægt að ráðleggja ákve**ðna skammta á grundvelli fyrirli**ggjandi upplýsinga. *Gleymdur skammtur (SPAF, DVT/PE):* Skammt af dabigatran etexílati sem gleymst hefur má taka allt að 6 klst. **áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við ٦ klst**. eru að næsta áætlaða skammti. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta. Lyfjagjöf *(forvörn gegn VTE, SPAF og DVT/PE*): Pradaxa **má taka með eða án matar.** Pradaxa á að taka í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín). Virk blæðing af klínískri þýðingu. Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir kringumstæðum þar sem verið er að skipta úr eða í meðferð með Pradaxa eða þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri blæð eða slagæð. Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun. Samhliða meðferð í inntöku með ketókónazóli, cyclosporini, itrakónazóli og dronedaroni. Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is**. **Mikilvægar öryggisupplýsingar:** Markaðsleyfi lyfsins er háð sérstökum skilyrðum. Lyfinu fylgir fræðsluefni fyrir lækna og öryggiskort fyrir sjúklinga sem sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér og kynnt það sem við á fyrir sjúklingi ásamt því að afhenda honum öryggiskort ætlað sjúklingum til varðveislu. Fyrir frekari upplýsingar og/eða pöntun á fræðsluefni skal hafa samband við umboðsmann Boehringer Ingelheim á Íslandi, Vistor hf., sími: 535 7000 eða í gegnum www.pradaxa.is. **Markaðsleyfishafi:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, **Þýskaland**. **Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er:** Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími: 535-7000. **Dagsetning síðustu samþykktar SPC sem þessi stytti texti byggir á:** 07/2015. **Ath. textinn er styttur. Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og verð:(Nov 2015)** Pradaxa 110 mg, 10 stk 3.433 kr; Pradaxa 110 mg, 60 stk 13.992 kr; **Afgreiðslutilhögun:** R einungis afgreitt með lyfseðli**. Greiðslupátttaka sjúkratrygginga:** G sjá nánar á upplýsingarvef lyfjastofnunnar www.lgn.is.

Pradaxa, 75 mg, hörð hylki**. Boehringer Ingelheim International GmbH. ATC flokkur: B01AE07. Samantekt á Eiginleikum lyfs – styttur texti SPC.**

Virk innihaldsefni og styrkleikar: Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af dabigatran etexílat (sem mesílat). Ábendingar: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Fyrsta stigs forvörn gegn VTE: Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti: Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 220 mg einu sinni á sólarhring, taka skal 2 hylki sem innihalda 110 mg. Meðferð skal hefja innan 14 klst. eftir að aðgerð lýkur með inntöku á einu hylki og halda áfram með 2 hylki einu sinni á **sólarhring** í samtals 10 daga. Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti: Ráðlagður skammtur af Pradaxa er 220 mg einu sinni á sólarhring, taka skal 2 hylki sem innihalda 110 mg. Meðferð skal hefja innan 14 klst. eftir að aðgerð lýkur með inntöku á einu hylki og halda áfram með 2 hylki einu sinni á sólarhring í samtals 2835 daga. Fyrir eftirfarandi hópa er ráðlagður sólarhringsskammtur af Pradaxa 150 mg tekin einu sinni á sólarhring sem 2 hylki af 75 mg: Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCL) 3050 ml/mín). Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl, amíódarón, kínidín. Sjúklingar 75 ára og eldri. Fyrir báðar aðgerðirnar á við að ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar skal fresta því að hefja meðferðina. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring. Mat á nýrnastarfsemi (forvörn gegn VTE): Hjá öllum sjúklingum: Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín). Pradaxa er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja). Aðferðin sem er notuð til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín) meðan á klínísku þróunarferli fyrir Pradaxa stóð var Cockgroft-Gault aðferðin. Jafnan er eftirfarandi: Fyrir kreatínín í µmol/l: (1,23 ´ (140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/(kreatínín í sermi [µmol/l]). Fyrir kreatínín í mg/dl: ((140-aldur [ár]) ´ þyngd [kg] (´ 0,85 ef kona))/(72 ´ kreatínín í sermi [mg/dl]). Mælt er með þessari aðferð þegar meta þarf CrCL hjá sjúklingum bæði áður og á meðan á meðferð með Pradaxa stendur. Sérstakir sjúklingahópar: *Skert nýrnastarfsemi (forvörn gegn VTE):* Alvarleg nýrnabilun (CrCL **< ٣٠** ml/mín) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa. Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 3050 ml/mín). Meðhöndla skal þessa sjúklinga með varúð. Ráðlagður skammtur er 150 mg tekið einu sinni á dag sem tvö hylki af 75 mg. *Samhliða notkun Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum Pglýkóprótein hemlum t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli (forvörn gegn VTE):* Minnka skal skammta í 150 mg af Pradaxa tekinn sem tvö 75 mg hylki einu sinn á sólarhring hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabigatran etexílat og amíódaróni, kínidíni eða verapamíli samhliða. Við þessar aðstæður á að taka Pradaxa og þessi lyf á sama tíma. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með dabigatran etexílati og verapamíli, skal íhuga minnkun Pradaxa skammta í 75 mg á sólarhring. *Aldraðir (forvörn gegn VTE):* Hjá öldruðum sjúklingum (>75 **ára) er takmörkuð klínísk reynsla. Meðhöndla skal þessa sjúklinga með varúð. Ráðlagður skammtur er ١٥٠ mg tekið einu sinni á dag sem ٢ hylki af ٧٥ mg.** Þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng meðal aldraðra (>75 ára), skal meta nýrnastarfsemi með því að reikna út CrCL, áður en meðferð með Pradaxa hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð, sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín). Meðan á meðferð stendur skal meta nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður, þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og þegar ákveðin lyf eru gefin samhliða o.s. frv.). *Skert lifrarstarfsemi (forvörn gegn VTE):* Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > tvöföld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum sem rannsökuðu forvörn gegn VTE við valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Engin reynsla er af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum sjúklingahópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins. *Líkamsþyngd (forvörn gegn VTE):* Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun lyfsins við ráðlagða skammta hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg eða >110 kg. Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta en mælt er með nákvæmu eftirliti. *Kyn (forvörn gegn VTE):* Miðað við fyrirliggjandi klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta. *Skipt um meðferð frá (forvörn gegn VTE): Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:* Mælt er með því að bíða í 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er af Pradaxa yfir á segavarnarlyf til inndælingar. *Meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa:* Gefa á dabigatran etexílat 02 klst. áður en kominn er tími til að taka næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð (UFH)). *Börn (forvörn gegn VTE):* Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni: Forvörn gegn VTE hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. *Gleymdur skammtur (forvörn gegn VTE):* Mælt er með því að halda áfram að taka daglegan skammt dabigatrans á sama tíma næsta dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta. Lyfjagjöf *(forvörn gegn VTE*): Pradaxa **má taka með eða án matar**. Pradaxa á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín). Virk blæðing af klínískri þýðingu. Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir kringumstæðum þar sem verið er að skipta um segavarnarmeðferð **eða þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð**. Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun. Samhliða almenn (systemic) meðferð með ketókónazóli, cyclosporini, itrakónazóli og dronedaroni. Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is**. **Mikilvægar öryggisupplýsingar:** Markaðsleyfi lyfsins er háð sérstökum skilyrðum. Lyfinu fylgir fræðsluefni fyrir lækna og öryggiskort fyrir sjúklinga sem sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér og kynnt það sem við á fyrir sjúklingi ásamt því að afhenda honum öryggiskort ætlað sjúklingum til varðveislu. Fyrir frekari upplýsingar og/eða pöntun á fræðsluefni skal hafa samband við umboðsmann Boehringer Ingelheim á Íslandi, Vistor hf., sími: 535 7000 eða í gegnum www.pradaxa.is. **Markaðsleyfishafi:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, **Þýskaland**. **Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er:** Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími: 535-7000. **Dagsetning síðustu samþykktar SPC sem þessi stytti texti byggir á:** 07/2015. **Ath. textinn er styttur. Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og verð:(Nov 2015)** Pradaxa 75 mg, 10 stk 3.433 kr; Pradaxa 75 mg, 60 stk 15.215 kr; **Afgreiðslutilhögun:** R einungis afgreitt með lyfseðli**. Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga:** G merkt sjá nánar á www.lgn.is

▼Eliquis (apixaban) 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ábendingar: Eliquis 2,5 mg: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. **Eliquis 2,5 mg og 5 mg**: Forvörn gegn heilablóðfalli og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥75 ára, háþrýstingi, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥ II). Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum**. Skammtar og lyfjagjöf**: *Forvörn gegn bláæðasegareki (VTEp): valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti:* Ráðlagður skammtur af Eliquis er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrsta skammtinn á að taka 12-24 klst. eftir að skurðaðgerð lýkur. Læknar þurfa að íhuga hugsanlega kosti segavarnarforvarnar gegn bláæðasegareki fyrr sem og hættu á blæðingu eftir skurðaðgerð þegar tími lyfjagjafar er ákveðinn innan þessa tímaramma. *Valfrjáls mjaðmarliðskipti:* Ráðlögð meðferðarlengd er 32-38 sólarhringar. *Valfrjáls hnéliðskipti:* Ráðlögð meðferðarlengd er 10-14 sólarhringar. *Forvörn gegn heilablóðfalli og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF):* Ráðlagður skammtur af Eliquis er 5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring. *Skammtaminnkun:* Ráðlagður skammtur af Eliquis er 2,5 mg til inntöku, tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með gáttatif ótengt lokusjúkdómi (NVAF) og a.m.k. tvo eftirtalinna þátta: aldur ≥ 80 ára, líkamsþyngd ≤ 60 kg eða kreatínín í sermi ≥ 1,5 mg/dl (133 míkrómól/l). Meðferðin er til langframa. *Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (VTEt):* Ráðlagður skammtur af Eliquis til meðferðar við bráðri segamyndun í djúplægum bláæðum og meðferðar við lungnasegareki er 10 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana (hámarks dagskammtur: 20 mg), en eftir það 5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (hámarks dagskammtur: 10 mg). Samkvæmt fyrirliggjandi meðferðarleiðbeiningum ætti takmörkuð tímalengd meðferðar (ekki skemmri en 3 mánuðir) að byggja á skammvinnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka, rúmlegu). Ráðlagður skammtur af Eliquis sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki er 2,5 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (hámarks dagskammtur: 5 mg). Þegar lyfið er notað sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki ætti að hefja meðferð með 2,5 mg skammti tvisvar á sólarhring að lokinni 6 mánaða meðferð með Eliquis með skammtastærðinni 5 mg tvisvar á sólarhring, eða meðferð með öðru segavarnarlyfi. Tímalengd heildarmeðferðar skal vera einstaklingsbundin og ákveðin að undangengnu ítarlegu mati á ávinningi meðferðar og hættu á blæðingum. *Skipt um lyf:* Skipta má úr segavarnarlyfi til inndælingar yfir í Eliquis (og öfugt) við næsta áætlaðan skammt. Þessi lyf ætti ekki að gefa samtímis. *Skipt úr meðferð með K-vítamín hemli (Vitamin K antagonist, VKA) yfir í Eliquis:* Þegar skipt er um meðferð úr K-vítamín hemli (VKA) í Eliquis á að hætta notkun warfaríns eða annarra VKA-lyfja og byrja að nota Eliquis þegar INR-gildi (international normalized ratio) er orðið <2,0. *Skipt úr Eliquis yfir í meðferð með K-vítamín hemli:* Þegar skipt er um meðferð úr Eliquis í K-vítamín hemil (VKA) á að halda áfram að nota Eliquis í a.m.k. 2 daga eftir að meðferð með VKA-lyfi er hafin. Eftir samhliða notkun Eliquis og VKA-lyfs í 2 daga á að mæla INR áður en næsti áætlaði skammtur af Eliquis er tekinn. Halda á áfram að nota Eliquis og VKA-lyfið samhliða þar til INR er orðið ≥ 2,0. *Rafvending (gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum):* Sjúklingar mega vera áfram á apixaban þegar rafvending er gerð. Lyfjagjöf: Til inntöku. Eliquis á að gleypa með vatni, með eða án matar. **Frábendingar**: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Virk blæðing sem hefur klíníska þýðingu. Lifrarsjúkdómar sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhætta sem hefur klíníska þýðingu. Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sárasjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparín, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabigatran, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð.

Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is.

Eliquis er undir sérstöku öryggiseftirliti. Vinsamlega tilkynnið allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Markaðsleyfishafi: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG.

Pakkningastærðir og verð 1. október 2015: 2,5 mg 60 stk.: 13.151 kr., 2,5 mg 168 stk.: 36.679 kr., 5 mg 14 stk.: 4.243 kr., 5 mg 100 stk.: 21.967 kr., 5 mg 168 stk.: 36.679 kr. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: G.

Stytt samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) byggð á SmPC dags. 20. ágúst 2015.

Sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér fræðsluefni (RMP) fyrir lyfið og afhent sjúklingi tiltekið fræðsluefni ætlað sjúklingum (öryggisspjald fyrir sjúklinga) áður en notkun lyfsins hefst. Ef óskað er eftir fræðsluefni eða frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: Icepharma hf., Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.

Bayer HealthCare

Xarelto® rivaroxaban

Xarelto 15 mg og 20 mg (stytt samantekt á eiginleikum lyfs)

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. **Innihaldslýsing:** Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg eða 20 mg rivaroxaban. **Ábendingar:** Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilablóðfalli og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast. Meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúpbláæðum og segarek í lungum hjá fullorðnum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: *Fyrirbyggjandi við heilablóðfalli og segareki:* Ráðlagður skammtur er 20 mg einu sinni á sólarhring, sem er einnig ráðlagður hámarksskammtur. Meðferð með Xarelto á að halda áfram til langs tíma þegar ávinningur sem fyrirbyggjandi við heilablóðfalli og segareki vinnur upp hættuna á blæðingu. Ef skammtur hefur gleymst á sjúklingurinn að taka Xarelto án tafar og halda síðan áfram næsta dag og taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og lagt var upp með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka. *Meðferð við segamyndun í djúpbláæðum, meðferð við segareki í lungum og fyrirbyggjandi við endurteknu segareki í djúpbláæðum og segareki í lungum:* Ráðlagður skammtur við upphafsmeðferð við bráðri segamyndun í djúpbláæðum eða segareki í lungum er 15 mg tvisvar á dag fyrstu þrjár vikurnar og síðan 20 mg einu sinni á dag fyrir framhaldsmeðferð og fyrirbyggjandi við segamyndun í djúpbláæðum og segareki í lungum, eins og mælt er fyrir hér á eftir. Dagur 1-21: 15 mg tvisvar á dag. Hámarks dagsskammtur er 30 mg. Dagur 22 og eftir það: 20 mg einu sinni á dag. Hámarks dagsskammtur er 20 mg. Lengd meðferðar skal vera einstaklingsbundin eftir vandlega áætlun á ávinningi meðferðar gegn hættunni á blæðingu. Stuttur meðferðartími (a.m.k. 3 mánuðir) á að byggja á tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, slysi, hreyfingaleysi) og lengri meðferðartími á að byggja á langvinnum áhættuþáttum eða segamyndun í djúpbláæðum eða segareki í lungum af óþekktum orsökum. Gleymist skammtur meðan verið er að taka 15 mg tvisvar á dag (dagur 1 - 21) skal sjúklingurinn taka Xarelto tafarlaust til að tryggja töku á 30 mg af Xarelto á dag. Í þessu tilfelli má taka tvær 15 mg töflur í einu. Daginn eftir skal sjúklingurinn halda áfram að taka 15 mg tvisvar á dag eins og venjulega og mælt var með. Gleymist skammtur þegar einn skammtur er tekinn daglega (dagur 22 og eftir það), skal sjúklingurinn taka Xarelto tafarlaust og halda áfram næsta dag með því að taka skammtinn einu sinni á dag eins og mælt var með. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama daginn til að vinna upp skammt sem gleymst hefur að taka. *Skipti frá K vítamín hemli yfir í Xarelto:* Fyrir sjúklinga sem fá fyrirbyggjandi meðferð gegn heilablóðfalli og segareki, skal stöðva meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með Xarelto þegar INR (International Normalized Ratio) er ≤ 3,0. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð gegn segamyndun í djúpbláæðum eða segareki í lungum eða fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum tilvikum, skal stöðva meðferð með K vítamín hemli og hefja meðferð með Xarelto þegar INR er ≤ 2,5. Þegar sjúklingar eru fluttir af meðferð með K vítamín hemli yfir í Xarelto, munu INR gildi vera falskt hækkuð eftir að Xarelto hefur verið tekið inn. Mæling á INR gefur ekki rétta mynd af blóðþynningarvirkni Xarelto og á því ekki að nota það. *Skipti frá Xarelto yfir í K vítamín hemil:* Möguleiki er á ófullnægjandi blóðþynningu við skipti af Xarelto yfir á K vítamín hemla. Tryggja skal samfellda viðunandi blóðþynningu á meðan breytt er um blóðþynningarlyf. Gæta skal að því að Xarelto getur leitt til hækkunar á INR. Hjá sjúklingum sem breyta frá Xarelto yfir í K vítamín hemil, skal gefa K vítamín hemilinn þar til INR er ≥ 2,0. Fyrstu tvo dagana af skiptitímabilinu, skal nota hefðbundinn upphafsskammt af K vítamín hemlinum og síðan skammt af K vítamín hemli samkvæmt INR prófi. Á meðan sjúklingar eru bæði á Xarelto og K vítamín hemli, skal ekki athuga INR fyrr en 24 klst. eftir fyrri skammt en áður en næsti skammtur af Xarelto er tekinn. Þegar inntöku Xarelto hefur verið hætt, þurfa að líða að minnsta kosti 24 klst. eftir síðasta skammt áður en INR próf verður áreiðanlegt. *Skipti frá blóðþynningu til inndælingar yfir í Xarelto:* Hjá sjúklingum sem fá blóðþynningu með inndælingu skal hætta gjöf hennar og hefja gjöf Xarelto 0 til 2 klst. áður en næst hefði átt að gefa inndælingu lyfsins (t.d. heparín með lágan mólþunga) eða þegar hætt er að gefa blóðþynningarlyf með stöðugu innrennsli (t.d. ósundurgreint heparín í æð). *Skipti frá Xarelto yfir í blóðþynningarlyf til inndælingar:* Gefa á fyrsta skammt af blóðþynningarlyfi til inndælingar þegar taka hefði átt næsta skammt af Xarelto.
Sérstakir sjúklingahópar: *Skert nýrnastarfsemi:* Takmarkaðar klínískar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15 - 29 ml/mín.) sýna marktæka hækkun á þéttni rivaroxabans í plasma. Því skal gæta varúðar þegar Xarelto er notað hjá þeim sjúklingum. Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-49 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15-29 ml/mín.) eiga eftirfarandi skammtar við: Sem fyrirbyggjandi við heilablóðfalli eða segamyndun hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms, er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á dag. Sem meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og segareki í lungum og sem fyrirbyggjandi við endurteknum tilvikum segamyndunar í djúpbláæðum og segareks í lungum skal meðhöndla sjúklinga með 15 mg tvisvar á dag fyrstu 3 vikurnar. Eftir það er ráðlagður skammtur 20 mg einu sinni á dag. Íhuga skal að minnka skammta úr 20 mg einu sinni á dag í 15 mg einu sinni á dag ef áætluð blæðingahætta sjúklingsins er talin vega þyngra en hætta á endurteknum tilvikum segamyndunar í djúpbláæðum og segareks í lungum. Ráðleggingar um notkun 15 mg skammts byggja á lyfjahvarfalíkani og hafa ekki verið rannsakaðar við þessar klínísku aðstæður. Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50-80 ml/mín.) *Skert lifrarstarfsemi:* Xarelto er ekki ætlað sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulifur með Child Pugh B og C. *Börn:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xarelto hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun Xarelto fyrir börn yngri en 18 ára. *Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu:* Hefja má eða halda áfram notkun Xarelto hjá sjúklingum sem gætu þurft að gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu. Við rafvendingu/lyfjavendingu sem stýrt er með ómskoðun hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið segavarnarlyf á að hefja meðferð með Xarelto a.m.k. 4 klukkustundum fyrir rafvendingu/lyfjavendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn. Áður en rafvending/lyfjavending er gerð á að leita staðfestingar á því **hjá öllum sjúklingum** að þeir hafi tekið Xarelto samkvæmt ávísun. Við ákvörðun um að hefja meðferð og um meðferðarlengd á að hafa hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um segavarnir hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu/lyfjavendingu. Leiðbeiningar um notkun: Til inntöku. Taka skal töflurnar með mat. Ef sjúklingar geta ekki gleypt heilar töflur er hægt að mylja Xarelto töflu og blanda saman við vatn eða eplamauk strax fyrir notkun og taka það inn. Neyta skal fæðu strax eftir gjöf mulinna Xarelto 15 mg eða 20 mg filmuhúðaðra taflna. Einnig er hægt að gefa mulda Xarelto töflu um magasondu, eftir að rétt staðsetning sondunnar í maganum hefur verið staðfest. Gefa á mulda töfluna um magasondu í lítlu magni af vatni og skola síðan vatni gegnum sonduna. Eftir gjöf mulinna Xarelto 15 mg eða 20 mg filmuhúðaðra taflna skal strax gefa næringu um sondu. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Virk blæðing sem hefur klíníska þýðingu. Áverki eða ástand þar sem talið er að hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðing, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparinux.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningarmeðferð eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð. Lifrarsjúkdómar með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulifur með Child Pugh B og C. Meðganga og brjóstagjöf. Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá - www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðsluefni ætlað læknum og sjúklingum áður en meðferð lyfsins hefst en efnið má nálgast hjá fulltrúa markaðsleyfishafa (sjá nánar hér á eftir). Afhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin.
Afgreiðslutilhögun og greiðslupátttaka: R, G. **Pakkningar og hámarkssmásöluverð (ágúst 2015):** Þynnupakkningar: 28 töflur (13.487 kr.), 42 töflur (19.583 kr. – einungis 15 mg), 98 töflur (41.619 kr.), 100 töflur (42.944 kr.). **Markaðsleyfishafi:** Bayer Pharma AG **Umboðsaðili á Íslandi:** Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavik. Vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa í síma 540 8083 ef óskað er eftir fræðsluefni eða frekari upplýsingum um lyfið. **Heimildir:** Samantekt á eiginleikum lyfs, júlí 2015. Sérlyfjaskrártexta í heild sinni má nálgast á heimasíðu Lyfjastofnunar: www.serlyfjaskra.is.

Stytt samantekt á eiginleikum lyfs

Heiti lyfs: Flutiform (flútikasónpróp íonat/formóterólfúmarattvíhýdrat) 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm, 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm og 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa.

Ábendingar: Flutiform er ætlað til reglulegrar meðferðar við astma þegar notkun samsetts lyfs (innúðalyfs með barkstera og langvirkum β_2 örva) er viðeigandi: Hjá sjúklingum þar sem ekki hefur tekist að ná fullnægjandi stjórn á einkennum með barkstera til innöndunar og skammvirkum β_2-örva til innöndunar „eftir þörfum“ *eða* hjá sjúklingum þar sem náðst hefur fullnægjandi stjórn á einkennum með því að nota bæði barkstera og langvirkan β_2 örva til innöndunar. Flutiform 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm og Flutiform 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti er ætlað fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri. Flutiform 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti er eingöngu ætlað fyrir fullorðna. **Skammtastærðir:** Til innöndunar. Stilla ber skammtinn í lægsta skammt sem nægir til að hafa góða stjórn á einkennum. Þegar lægsti styrkur af Flutiform gefinn tvisvar á dag er farinn að nægja til að hafa stjórn á astmanum skal endurskoða meðferðina og íhuga hvort lækka skuli skammtinn smátt og smátt yfir í innúðalyf með barkstera einum sér. Ath.: Flutiform í styrknum 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti hentar ekki fullorðnum og unglingum með alvarlegan astma. Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að gera sér grein fyrir að hjá sjúklingum með astma verkar flútikasónpróp íonat jafn vel og sumir aðrir sterar til innöndunar þegar gefinn er u.þ.b. hálfur heildardagskammtur (í míkrógrömmum). *Flutiform 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – eingöngu:* Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri: Flutiform 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – tveir úðaskammtar tvisvar á dag yfirleitt teknir inn að morgni og að kvöldi. Auka má heildardagskammt af barkstera til innöndunar með því að gefa hærri styrk af þessu samsetta lyfi – þ.e. Flutiform 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifu – tvo úðaskammta tvisvar á dag. Eingöngu fyrir fullorðna: Hækka má heildardagskammtinn enn frekar ef áfram tekst illa að hafa stjórn á astmanum hjá viðkomandi með því að gefa hæsta styrk af þessu samsetta lyfi – Flutiform 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifu – tvo úðaskammta tvisvar á dag. Þessi hæsti styrkur er eingöngu ætlaður fullorðnum og ekki skal nota hann handa unglingum 12 ára og eldri. Börn yngri en 12 ára: Reynsla hjá börnum undir 12 ára er takmörkuð. Ekki er mælt með notkun Flutiform innúðalyfs, dreifu, hjá börnum yngri en 12 ára; **ekki má nota Flutiform fyrir þennan unga aldurshóp.** *Flutiform 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – eingöngu:* Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri: Flutiform 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – tveir úðaskammtar tvisvar á dag yfirleitt teknir inn að morgni og að kvöldi. Skipta má sjúklingum yfir á lægsta styrk af þessu samsetta lyfi, þ.e. Flutiform 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti, ef náðst hefur nægilega góð stjórn á astmanum. Aðlaga ætti skammt sjúklings að lægsta skammti sem viðheldur virkri stjórn á einkennum. Eingöngu fyrir fullorðna: Hækka má heildardagskammtinn enn frekar ef áfram tekst illa að hafa stjórn á astmanum með því að gefa hæsta styrk af þessu samsetta lyfi –Flutiform 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifu – tvo úðaskammta tvisvar á dag. Þessi hæsti styrkur er eingöngu ætlaður fullorðnum og ekki skal nota hann handa unglingum 12 ára og eldri. Börn yngri en 12 ára: Engar upplýsingar liggja fyrir um þennan styrk af Flutiform hjá börnum. Ekki er mælt með notkun Flutiform innúðalyfs, dreifu, hjá börnum yngri en 12 ára; **ekki má nota Flutiform fyrir þennan unga aldurshóp.** *Flutiform 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – eingöngu*: Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna: Flutiform 250 míkrógrömm /10 míkrógrömm í úðaskammti innúðalyf, dreifa – tveir úðaskammtar tvisvar á dag yfirleitt teknir inn að morgni og að kvöldi. Skipta má sjúklingum yfir á lægri styrk af þessu samsetta lyfi, þ.e. Flutiform 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti eða að lokum Flutiform 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti, ef náðst hefur nægilega góð stjórn á astmanum.

Unglingar yngri en 18 ára og börn: Engar upplýsingar liggja fyrir um þennan styrk af Flutiform hjá börnum eða unglingum. Reynsla hjá börnum er takmörkuð. **Ekki er mælt með notkun Flutiform innúðalyfs, dreifu, hjá börnum yngri en 12 ára. Ekki skal nota Flutiform hjá svo ungum aldurshópi. Ekki skal nota Flutiform 250 míkrógrömm/10 míkrógrömm í úðaskammti handa unglingum.** Hins vegar er lægri styrkur í boði, þ.e. 50 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti eða 125 míkrógrömm/5 míkrógrömm í úðaskammti, sem nota má handa unglingum. Sérstakir sjúklingahópar: Engin þörf er á að aðlaga skammtinn hjá öldruðum sjúklingum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna. **Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is.**

Pakkningastærðir og hámarksverð í smásölu (1. nóvember 2015):50+5míkróg. 120 úðaskammtar: 6.711 kr, 125+5 míkróg 120 úðaskammtar: 8.845 kr, 250+5 míkróg. 120 úðaskammtar: 11.267 kr. Ávísunarheimildir og afgreiðsluflokkur: R. Greiðsluþátttaka sjúkratrygginga: G.

Heiti markaðsleyfishafa: Norpharma A/S Frydelundsvej 30, 2950 Vedbæk Danmörk. **Umboðsaðili á Íslandi:** Icepharma hf. Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000. Dags SmPC: 12.8.2015. Ef frekari upplýsinga um lyfið er óskað má hafa samband við Icepharma hf.

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu.

Brintellix®

vortioxetín

Brintellix 5, 10, 15 og 20 mg filmuhúðaðar töflur. H. Lundbeck A/S. ATC flokkur N06AX26.

Samantekt á eiginleikum lyfs – styttur texti SmPC.

Virkt innihaldsefni: vortioxetín hýdróbrómíð sem svarar til 5, 10, 15 eða 20 mg af vortioxetíni (vortioxetine).

Ábendingar: Brintellix er ætlað til meðferðar á alvarlegum þunglyndisköstum hjá fullorðnum. Frábendingar: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða meðferð með ósérhæfðum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum) eða sérhæfðum MAO-A hemlum. Skammtar: Byrjunarskammtur Brintellix og sá skammtur sem mælt er með er 10 mg af vortioxetíni einu sinni á dag fyrir fullorðna yngri en 65 ára. Tekið skal mið af svörun sjúklings, en skammtinn má auka í allt að 20 mg af vortioxetíni einu sinni á dag eða minnka niður í ◦ mg af vortioxetíni einu sinni á dag að lágmarki. Eftir að þunglyndiseinkennin hverfa, er mælt með því að meðferðin haldi áfram í a.m.k. 6 mánuði, til að tryggja að árangurinn gegn þunglyndi haldist. Meðferð hætt: Sjúklingar á Brintellix meðferð geta hætt að taka lyfið snögglega án þess að þörf sé á að minnka skammtana smám saman. Sérstakir sjúklingahópar: *Aldraðir sjúklingar:* Ávallt skal nota lægsta virkan skammt, ◦ mg af vortioxetíni einu sinni á dag sem byrjunarskammt hjá sjúklingum ≥ 65 ára. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga ≥ 65 ára með stærri skömmtum en 10 mg af vortioxetíni einu sinni á dag, en takamarkaðar upplýsingar eru til um þá. *Cýtókróm P450 hemlar:* Íhuga má að minnka vortioxetínskammtinn ef öflugum CYP2D6 hemlum (t.d. búprópíón, kínídín, flúoxetín, paroxetín) er bætt við Brintellix meðferð en tekið skal mið af svörun sjúklings. *Cýtókróm P450 virkjar:* Íhuga má að aðlaga vortioxetínskammtinn ef breiðvirkum CYP2D6 virki (t.d. rífampicín, karbamazepín, fenýtóín) er bætt við Brintellix meðferð en tekið skal mið af svörun sjúklings. *Börn:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Brintellix hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Lyfjagjöf: Brintellix er ætlað til inntöku. Taka má filmuhúðuðu töflurnar með eða án fæðu.

Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – **www.serlyfjaskra.is**

Pakkningastærðir og leyfilegt hámarksverð í smásölu (nóvember 2015): 5 mg, 28 stk.: 5.071 kr.; 10 mg, 28 stk.: 9.065 kr., 98 stk.: 28.229 kr.; 15 mg, 28 stk.: 14.959 kr.; 20 mg, 28 stk.: 16.474 kr., 98 stk.: 53.852 kr. Sjúkratryggingar taka almennt ekki þátt í kostnaði við lyfið. Lyfið er lyfseðilskylt. Dagsetning síðustu samþykktar SmPC sem þessi stytti texti er byggður á: 17. júní 2015.

Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá umboðsaðila á Íslandi sem er Vistor hf., Hörgatúni 2, 210 Garðabæ, sími 535 7000. Ath. textinn er styttur. Sjá nánari upplýsingar í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is.

Hjartalækningar, stór sérgrein í hraðri framþróun



Þórarinn Guðnason
formaður Hjartasjúkdómafélags Íslands
thorgudn@landspitali.is

Hjartalækningar eru stærsta sérgreinin innan lyflækninga en um 35-40% sjúklinga sem leita á lyflækningadeildir sjúkrahúsa gera það vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi. Að auki eru hjarta- og æðasjúkdómar algengasta dánarorsökin á Íslandi, um 40% þeirra sem deyja á hverju ári, látast úr þessum sjúkdómum. Hjartalækningar eru því stór sérgrein. Starfandi hjartalæknar á landinu eru 37 en að auki starfa hérlendis 5 hjartaskurðlæknar og 5 barnahjartalæknar. Þá eru sennilega á þriðja tug íslenskra hjartalækna starfandi erlendis, sumir í sérnámi, aðrir hafa sest þar að og nokkur fjöldi hjartalækna flutti utan á ný eftir efnahagshrunið.

Hjartasjúkdómafélag íslenskra lækna var stofnað árið 1968. Í félaginu eru allir hjartalæknar, þar með taldir hjartalyflæknar, hjartaskurðlæknar og barnahjartalæknar. Auk þess hafa aukaaðild ýmsir aðrir læknar sem sinna hjartasjúklingum mikið, eins og svæfingalæknar, innkirtlalæknar og heimilislæknar. Tilgangur Hjartasjúkdómafélagsins er margþættur og kraftur í starfsemi þess.

Í fyrsta lagi er tilgangur félagsins faglegur og vísindalegur, það er að stuðla að viðhaldsmenntun og fræðslu lækna sem sinna hjartasjúklingum. Félagið heldur 4-5 fræðslufundi á ári og fær oft erlenda fyrirlesara. Í annan stað er félagið hagsmunafélag hjartalækna í málum sem á þeim brenna. Í þriðja lagi er félagið yfirvöldum til ráðgjafar í málum sem varða hjartalækningar, til dæmis með umsögnum um lagafrumvörp. Í fjórða lagi stuðlar það að forvörnum í hjarta og æðasjúkdómum. Félagið hefur til dæmis unnið að tóbaksvörnum og baráttu gegn transfitu í matvælum á nýliðnum árum. Hið fimmta er að stuðla að notkun klínískra leiðbeininga innan hjartalækninga. Hefur þá mest verið stuðst við leiðbeiningar Evrópsku hjartalæknasamtakanna, European Society of Cardiology (ESC), enda kemur félagið að gerð þeirra árlega. Í sjötta lagi sinnir félagið alþjóðlegum samskiptum, ber þar hæst norrænt samstarf. Norrænu og baltnesku hjartalæknafélögin halda alþjóðlegt vísinda- og fræðsluþing, Nordic Baltic Congress of Cardiology (NBCC), annað hvert ár og var það til dæmis haldið á Íslandi með myndarbrag árin 1989, 1999 og 2009. Samskipti við Evrópu og ESC eru mikil og félagsmenn eru allir um leið félagsmenn í ESC. Hjartasjúkdómafélagið er virkur þátttakandi á árlegu þingi ESC (30.000 þátttakendur) og hefur þar sýningarbás. Félagsmenn eru þar með vísindaframlög, boðsfyrirlestra og sinna fundastjórn. Félagið sækir einnig aðra fundi ESC: formannafund ESC, fundi um innleiðingu klínískra leiðbeininga og fundi um menntun hjartalækna. ESC sinnir forvarnastarfi á vegum Evrópusambandinu með það að markmiði að bæta hjartaheilsu í álfunni. Íslenskir hjartalæknar hafa látið sig þessi mál varða og unnið að forvörnum, skipulagningu þinga, ritstjórn, útgáfu og gagnaöflun á vegum ESC til að stuðla að þessu. Í sjöunda lagi er Hjartasjúkdómafélagið með vísindasjóð sem veitt hefur fé til vísinda og fræðslustarfa. Áttunda verkefni félagsins er að stuðla að nýliðun í hópi hjartalækna. Félagið hefur í samstarfi við ESC boðið verðandi lyflæknum og hjartalæknum á ESC-þingið og greitt fyrir þá ráðstefnugjald eða hluta ferðakostnaðar. Félagið býður verðandi hjartalæknum sem eru í sérnámi hérlendis eða erlendis eða hafa nýlega lokið sérnámi að gerast félagsmenn.

Almennt má segja að á síðustu 30 árum hafi orðið bylting í meðferð hjartasjúkdóma og búast má við svipuðum breytingum á næstu 30 árum. Tækjavæðing, þróun lyfja og þróun aðgerða og meðferða við hjartasjúkdómum hefur verið og er í örri framþróun. Vísindalegri nálgun hefur í áratugi verið beitt innan hjartalækninga. Því er í samanburði við margar aðrar sérgreinar fremur stór hluti meðferðar í hjartalækningum byggður á gagnreyndri læknisfræði. Hjartalækningar eru spennandi fag og hægt að sérhæfa sig innan þeirra, til dæmis sinna forvörnum, bráðveikum sjúklingum eða vísindarannsóknum. Sumir sérhæfa sig í aðgerðum innan raflífeðlisfræði, kransæðavíkkana eða í myndgreiningu eins og ómskoðunum, og hafa þó ekki öll svið fagsins verið nefnd.

Dæmi um nýjungar sem hafa á síðustu misserum breytt miklu í meðferð hjartasjúklinga eru þróun nýrra blóðþynningarlyfja, næmari mælingar á hjartaensímum, notkun blóðflæðismælingar í kransæðum til að meta þrengingar, ísetning hjartaloka með þræðingatækni, framþróun í notkun gangráða og bjargráða, til dæmis við hjartabilun, brennsluaðgerðir við gáttatifi og gáttaflökti og þrívíddarhjartaómun. Þá er fyrirséð framþróun í myndgreiningu þar sem samþætt eru gögn úr fleiri myndgreiningaraðferðum en einni, til dæmis hjartaómun og tölvusneiðmyndum af kransæðum til að meta blóðflæði í hjartavöðvanum og þrengingar í kransæðum. Þá fæst bæði anatómískt og lífeðlisfræðilegt mat samtímis, sem getur bætt greiningu.

Nokkur skortur hefur verið á hjartalæknu en undanfarin tvö ár hefur nýliðun átt sér stað og ungir sérfræðingar flutt heim. Því horfir til betri vegar með mönnun. Horfur þeirra sem veikjast af hjartasjúkdómum fara batnandi og að auki eldist þjóðin og tíðni hjartasjúkdóma eykst með aldri. Það hefur verið reiknað út að tíðni sjúkdóma eins og gáttatifs og ósæðarlokuþrengsla muni tvöfaldast á næstu áratugum. Sífellt fleiri lifa með hjartasjúkdóm og því er ljóst að ekki veitir af fleiri hjartalæknum til starfa. Því er óhætt að hvetja unga lækna til að sérmennta sig í hjartalækningum, verkefnin verða næg og nýjungar, framþróun og spennandi hlutir fyrirsjáanlegir innan greinarinnar á næstu árum og áratugum.

NÝR MITSUBISHI **OUTLANDER INTENSE**

TILFINNINGIN ER ÓLÝSANLEG ÞAR TIL ÞÚ PRÓFAR



Mitsubishi Outlander Intense er kominn með nýtt útlit. Betur búinn fjórhjóladrifinn fjölskyldubíll er vandfundinn og ekki skemmir verðið fyrir. Komdu í reynsluakstur og fáðu tilfinninguna sem svo erfitt er að lýsa – jafnvel eftir að þú prófar.

Mitsubishi Outlander
Sjálfskiptur, fjórhjóladrifinn frá:
5.390.000 kr.

MITSUBISHI MOTORS
FYRIR HUGSANDI FÓLK

HEKLA · Laugavegi 170-174 · Reykjavík · Sími 590 5000 · hekla.is
Umboðsmenn um land allt: Höldur Akureyri · Bílasala Selfoss · Bílás Akranesi · HEKLA Reykjanesbæ · Heklusalurinn Ísafirði

Ný samsett berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferð gegn einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu.



ANORO® ELLIPTA®
(umeclidinium/vílanteról)

Anoro® Ellipta® 55 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar

Virk innihaldsefni: Hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 65 míkróg af umeclidiniumbrómíði sem jafngildir 55 míkróg af umeclidiniumi og 22 míkróg af vílanteróli (sem trífenatat). Hjálparefni með þekkta verkun: Hver skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósa (sem einhýdrat). Ábendingar: ANORO er ætlað til notkunar sem berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferð gegn einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: *Fullorðnir:* Ráðlagður skammtur er ein innöndun af ANORO 55/22 míkróg einu sinni á dag á sama tíma dag hvern til að viðhalda berkjuvíkkun. *Sérstakir sjúklingahópar:* Aldraðir sjúklingar: Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Skert nýrnastarfsemi: Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skert lifrarstarfsemi: Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Notkun ANORO hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og skal gæta varúðar við notkun þess. *Börn:* Notkun ANORO við ábendingunni langvinnri lungnateppu á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára). Lyfjagjöf: ANORO er aðeins til innöndunar. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna. **Aukaverkanir**: Nefkoksbólga (9%) var algengasta aukaverkunin sem greint var frá við notkun umeclidiniums/vílanteróls í klínískum rannsóknum. Aðrar algengar aukaverkanir (≥1/100 til 1/10): Höfuðverkur, þvagfærasýking, skútabólga, kokbólga, efri öndunarfærasýking, hósti, verkur í munnkoki, munnþurrkur og hægðatregða.**Upplýsingar um aukaverkanir, milliverkanir, varnaðarorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Pakkningar og hámarksverð** í smásölu **(september 2015):** 1 innöndunartæki, 30 skammtar. R, G, 12.586 kr. **ATC-flokkur:** R03AL03. **Markaðsleyfishafi:** Glaxo Group Limited. Fulltrúi markaðsleyfishafa er Vistor, Hörgatún 2, 210 Garðabæ. Sími 5357000. **Dagsetning síðustu samantektar um eiginleika lyfsins:** 26.03.2015

Aukaverkanir má tilkynna á vef Lyfjastofnunar - www.lyfjastofnun.is/Aukaverkanir/tilkynna eða til GlaxoSmithKline í Vistor í síma 535 7000.

Theravance | vistor

IS/UCV/0005/14d september 2015