Lifrabólguveira E: Umræða um tvö íslensk tilfelli

Marta Ólafsdóttir¹ læknir

Arthur Löve² læknir

Jón Gunnlaugur Jónasson³ læknir

Einar Stefán Björnsson⁴ læknir

¹Lyflækningadeild, ²sýkla- og veirufræðideild, ³meinafræðideild,
⁴meltingarfæradeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Marta Ólafsdóttir
martaolafs@gmail.com

Höfundar fengu samþykki sjúklinganna fyrir þessari umfjöllun og birtingu.

Inngangur

Lifrabólga E er smitsjúkdómur sem orsakaður er af lifrabólguveiru E, einþátta RNA-veiru sem oftast veldur skammvinnnum sjúkdómi sem gengur yfir án sértækra inngripa. Algengast er að sýkingin berist í saur frá sýktum einstaklingi og dreifist með menguðu vatni á svipaðan hátt og lifrabólga A. Einnig getur veiran smitast frá dýrum, og einstaka tilfellum af smitum með blóðgjöf og frá móður til fósturs hefur verið lýst.¹⁻³

Lifrabólguveira E (HEV) var fyrst uppgötvuð árið 1983 þegar hafin var leit að orsakavaldi lifrabólguferaldurs hjá sovéska hermönnum í Afganistan.⁴ Síðan hafa uppgötvast nokkrar mismunandi arfgerðir veirunnar sem valdið geta lifrabólgu í mönnum, HEV1, HEV2, HEV3 og HEV4.⁵ HEV1 og HEV2 berast einkum með saur-munnsmíti í menguðu vatni þar sem hreinlæti er ábótavant, svo sem í mörgum löndum Afríku og Asíu. Þar geta þær valdið bæði afmörkuðum tilfellum og einnig faröldrum.^{1,5} HEV3 og HEV4 greindust fyrst í svínunum en brátt kom í ljós að þær gátu einnig borist í menn, og þar eru svínabændur í aukinni áhættu. Þessar arfgerðir eru mun dreifðari og hafa greinst meðal annars í Evrópu, Norður- og Suður-Ameríku, Asíu og Afríku. Í þróuðum ríkjum valda þær oftast stökum einkennalitlum tilfellum sem talin eru dreifast með dýraafurðum í menn.^{1,3,6}

Lifrabólga E er mjög algeng orsök bráðrar lifrabólgu á heimsvísu.^{1,3,6} Meðgöngutími veirunnar er um 3-8 vikur.¹ Algeng einkenni eru hiti, ógleði, uppköst, kviðverkir, kláði, gula, dökkt þvag,

ÁGRIP

Lifrabólga E er veirusjúkdómur sem berst yfirleitt með menguðu vatni og gengur oftast yfir án sértækra inngripa. Hann er algengur á Indlandi og hefur valdið faröldrum, til að mynda í Asíu, Afríku og Mexíkó, en er sjaldséður á Íslandi. Hér er lýst tveimur tilfellum lifrabólgu E sem greindust á Íslandi á síðasta ári.

ljósar hægðir og væg lifrarstækkun með lifrareymlum en einnig geta vissir stofnar HEV valdið tauga- og/eða vöðvaeinkennum.^{1,2} Sýkingin er oftast skammvinn en getur orðið langvinn í ónæmisbældum einstaklingum. Lifrabólga E leiðir sjaldan til lifrabilunar en dánartíðnin er þó talin vera um 3-4% í almennu þýði og mun hærri hjá þunguðum konum, eða um 20%, en orsök þess er ekki að fullu ljós. Sýkingin getur einnig borist frá móður til barns og valdið fósturskaða og fósturláti auk þess sem rannsóknir benda til þess að veiran geti borist í brjóstamjólk.^{1,3,4,7} Sýking er oftast greind með mótefnamælingum IgG og IgM í blóði, en sumar rannsóknarstofur leita að veiru-RNA (HEV RNA) í blóði eða hægðum. Næmi prófanna er mjög misgott sem gerir erfiðara fyrir að greina sjúkdóminn og er hann talinn vera mjög vangreindur.^{3,8} Hann gengur yfirleitt yfir án inngripa eða sértækra meðferðar en gæta þarf sérstakrar varúðar með þungaðar konur og ónæmisbælda einstaklinga.^{1,3} Sjúkdómurinn er talinn vera jafnvel fátíðari á Íslandi en í nágrannalöndum okkar.⁸

Samkvæmt upplýsingum úr tölulegum gögnum frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala fyrir árið 2019 greindist aðeins einn sjúklingur með bráða lifrabólgu E á Íslandi, Argentínumaður sem kom hingað til lands frá Indlandi.

Hér verður lýst tveimur tilfellum sem greindust hér á landi á síðasta ári.

Tafla I. Mæld lifrargildi í blóði hjá sjúklingi 1 í eftirfylgd. Dagur 1 er komudagur á Landspítala.

Tilfelli 1	AST (n<45)	ALT (n<70)	GGT (n<115)	Bil (5-25)	ALP (35-105)
Dagur 1 (Hg)		910	272	25	
Dagur 1 (Lsp)	2902	2190	472	58	182
Dagur 3	2541	4017		71	193
Dagur 7	2779	4395	278	167	189
Dagur 9	1560	3037	290	185	166
Dagur 11	644	1681	238	197	150
Dagur 24	141	229	159	103	101
Dagur 50	29	36	106	34	69

Tafla II. Lifrargildi í blóði hjá sjúklingi 2 í eftirfylgd. Dagur 1 er komudagur á Landspítala.

Tilfelli 2	AST (n<45)	ALT (n<70)	GGT (n<115)	Bil (5-25)	ALP (35-105)
Dagur 1	147	930	182	67	327
Dagur 3	75	604	172	69	329
Dagur 9	84	249	112	57	251
Dagur 22	132	361	81	27	182

AST = Aspartate transamínasi, ALT = Alanine transamínasi, GGT = Gamma-glutamyl transferasi, Bil = Bilirúbín, ALP = Alkalískur fosfatasi.
Hg = Heilsugæsla, Lsp = Landspítali

Tilfelli 1

72 ára karlmaður leitaði á heilsugæslu vegna verkja í utanverðum mjöðmum með leiðni niður í kálfa. Hann var með eymsli í vöðvum þjóa, aftan á lærum og kálfum. Hann var ekki með einkenni frá kviði og var ekki veikindalegur. Læknir hans á heilsugæslu sendi hann í blóðprufu sem sýndi verulega hækkun á ALT og GGT (tafla I). Haft var samband við göngudeild meltingarlækninga og beðið um frekari uppvinnslu. Hann fór því aftur í blóðprufu á Landspítala síðar sama dag, sem sýndi stórvægilega hækkun á lifrargildum. Sýni voru einnig send í veiru- og ónæmisrannsóknir.

Maðurinn kom til viðtals og læknisskoðunar á göngudeild meltingarlækninga degi síðar. Enn voru helstu einkenni verkir og eymsli í vöðvum mjaðma sem leiddu niður eftir aftanverðum lærum í kálfa. Lýsti hann einnig nætursvita en hafði mælt sig og var hitalaus. Þvag sagði hann hafa verið nokkuð dökkt í þrjá daga. Einu lyf sem hann hafði tekið nýlega voru acetýlsalicýlsýra daglega, ætíhvönn daglega (hafði hætt inntöku þremur dögum fyrir komu) og parasetamól 1g í þrjú skipti. Maðurinn neytti áfengis í hófi. Við skoðun var hann hitalaus og með væga gulu í augnhvítum en ekki fundust önnur teikn lifrarsjúkdóms. Hann hafði farið til Danmerkur rétt fyrir upphaf einkenna, til Þýskalands tveimur mánuðum fyrr og til Spánar þremur mánuðum fyrir upphaf einkenna.

Ómskoðun á lifur, gallvegum og brisi sýndi ekkert afbrigðilegt. Veiruleit að HIV, lifrabólgu A, B, og C sem og Epstein Barr (EBV) og Cytomegaloveiru (CMV) reyndist neikvæð á degi þrjú. Ónæmisprufur sýndu vægt hækkað ANA en neikvætt AMA og SMA. Vegna mikilla vöðvaverkja fékk hann lyfseðil fyrir tramadól sem honum fannst ekki gagnast og síðar gabapentíni um skamma hríð sem dró úr verkjunum.

Afráðið var að taka lifrarsýni og sent var blóðsýni í leit að lifrabólgu E til rannsóknarstofu í Þýskalandi. Meinafræðisýnið frá lifrinni sýndi bráða lifrabólgu. Lifrarvefurinn var eðlilega uppbyggður en með áberandi bólgufrumuiferð innan um lifrarfrumuvefinn og nokkuð áberandi lifrarfrumudauða (mynd 1). Það sáust áberandi útþandar og hrörnaðar lifrarfrumur og á portal-svæðum var íferð eitilfrumna og kleyfkyrndra bólgufrumna nokkuð áberandi (mynd 2). Samfall sást í lifrarvef vegna dreps á lifrarfrumum. Járnlitun var neikvæð og bandvefur var ekki aukinn. Þannig var um að ræða bráða lifrabólgu, sem var ekki sértæk með tilliti til orsakar en myndi geta samrýmst bráðri lyfja- eða eiturefnaorsakari lifrabólgu, sem og veiru- eða mögulega sjálfsofnæmislifrabólgu.

Framgangi sjúkdómsins var fylgt eftir með blóðprufum. Á 16. degi barst niðurstaða blóðrannsóknar sem sýndi mikið magn HEV RNA, en ekki reyndist unnt að leita að IgG- og IgM-mótefnum þar sem blóðmagníð í sýninu var of lítið. Einkenni og gangur lifrargildishækkana renndu frekari stoðum undir greininguna. Sjúklingurinn kann að hafa smitast af lifrabólgu E á tyrkneskum veitingastað í Þýskalandi (Berlín) tveimur mánuðum fyrr, þó það sé með öllu ósannað. Sjúklingurinn náði sér að fullu án frekari inngrípa og lifrarprufur voru orðnar eðlilegar eftir 7 vikur.

Tilfelli 2

53 ára karlmaður leitaði á heilsugæslu með væga gulu. Hann hafði undanfarna viku haft verki í hægri neðri fjórðungi kviðar með leiðni í hægri eista, og var með hitaslæðing við upphaf einkenna. Þvag var dökkt og lýsti hann kláða í húð, vöðvaverkjum og flökurleika án uppkasta. Tekin voru lifrarpróf sem reyndust

Mynd 1. Lifrarvefur með bráðri lifrabólgu. Lifrarfrumurnar eru með áberandi hrörnunarþrengingum. Um miðbik myndarinnar og einkum til vinstri eru bólgufurur (með litlum dökkum kjörnum) áberandi innan um lifrarfrumurnar. Neðst fyrir miðju myndar er dauð lifrarfruma (Councilman's body), rauðleitt með ljósum hring umhverfis. H/E litun, stækkun = x200.

Mynd 2. Lifrarvefur með bráðri lifrabólgu. Lifrarfrumurnar eru mjög breytilegar að stærð, sumar útblásnar með fölleitu umfrými. Mikil blönduð bólgufurmuiferð er til staðar innan um lifrarfrumur og neðarlega til vinstri á myndinni er dauð lifrarfruma. H/E litun, stækkun = x400

hækkuð og var hann því sendur á bráðamóttöku. Hann var hitalaus við komu þangað og ekkert afbrigðilegt fannst við skoðun. Lifur var eðlileg við ómun. Teknar voru lifrarprufur sem sýndu hækkuð gildi, einkum á ALT og bilirúbíni (tafla II). Maðurinn hafði hætt að drekka áfengi fyrir mörgum árum. Hann hafði ferðast til Berlínar 6 vikum fyrir upphaf einkenna en einnig til Lettlands og London viku fyrir komu, rétt eftir að einkenni hófust. Hann var nýlega byrjaður á lyfinu finasteride við hárlösi og tók töluvert af fæðubótarefnum (Saga pro, Saga memo, Saw-palmetto, Milk Thistle) en hætti töku þeirra þegar hann varð veikur. Send voru blóðsýni í veiruleit og fenginn tími á göngudeild meltingarlækninga til frekari uppvinnslu.

Sjúklingur kom á göngudeild meltingarlækninga á þriðja degi og var þá farið að líða betur. Hann var með væga gulu í augnhvítum. Mótefni gegn lifrabólgu A, B, C, auk EBV og CMV samrýmdust fyrri sýkingu með EBV og CMV. Niðurstöður ónæmisrannsókna á ANA, SMA, AMA og transglutámínasa IgA reyndust neikvæðar. Grunur vaknaði um lyfjaorsakaða lifrabólgu, einkum með tilliti til inntöku fæðubótarefna og nýlega hafinnar lyfjameðferðar með finasteride. Sýni voru send utan til að útiloka lifrabólgu E, en um tveimur vikum síðar barst jákvætt svar fyrir HEV IgG og IgM. Afráðið var að senda sýni einnig í PCR til Þýskalands og viku síðar barst jákvætt svar fyrir HEV RNA. Þar sem öll þrjú próf voru jákvæð, þótti greiningin staðfest. Ekki var ljóst hvernig sjúklingurinn smitaðist af lifrabólgu E en leiddar voru líkur að því að hann hefði fengið sjúkdóminn erlendis og passar tímasetning ferðar hans til Berlínar við meðgöngutíma veirunnar. Sjúklingur náði sér að fullu af einkennum sínum án frekari inngrípa. Á 22. degi var hann þó enn með væga hækkun á lifrargildum og bauðst að halda áfram eftirliti en þaði það ekki.

Umræða

Þrátt fyrir að lifrabólguveira E sé algeng á heimsvísu er hún líklega mjög sjaldgæf orsök bráðrar lifrabólgu á Íslandi. Samkvæmt tölum frá rannsóknarstofu í sýkla- og veirufræði hafa 28 sýni verið send í leit að lifrabólgu E á síðustu 5 árum og einungis greinst þrjú tilfelli bráðrar lifrabólgu E. Af þessum þremur tilfellum voru tvö í íslenskum ríkisborgurum og eru þeim gerð skil í þessari grein.

Ekki er ljóst hvert algengi einkennalíttillar lifrabólgu E er hér á landi. Gerð var íslensk rannsókn árið 2018 á algengi mótefna við lifrabólgu E í 291 einstaklingi. Var hópnum skipt í almennt þýði (n=195), svínabændur (n=21) og fólk sem talið var vera með lyfjaorsakaða lifrabólgu (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) (n=75). Samtals greindust 6 með mótefni fyrir lifrabólgu E, þar af þrír úr almenna þýðinu (1,5%) og þrír úr DILI-hópnum (4%). Fimm af þeim 6 sem greindust með ummerki um fyrri sýkingu af sjúkdómnum voru innflytjendur eða höfðu dvalið langdvölum erlendis.⁸ Rannsóknin sýndi að algengi mótefna við lifrabólgu E var mjög lágt í almennu íslensku þýði samanborið við nágrannalönd okkar og að líklegt sé að flestir hafi smitast erlendis.

Birtingarmynd lifrabólgu E getur verið misjöfn og er talið að oft valdi smit litlum sem engum einkennum en hvort tveggja leiðir til þess að sjúkdómurinn er að öllum líkindum mjög vangreindur.^{3,8,10}

Birtingarmynd tilfellis 1 sem er til umræðu hér er um margt óvenjuleg. Fyrir það fyrsta voru engin sértæk teikn sem bentu til lifrarsjúkdóms eða annars sjúkdóms í kviðarholi. Sjúklingurinn var ekki með gulu við upphaf einkenna en þróaði hana með sér á næstu tveimur vikum. Hann hafði enga verki í kvið og fann ekki fyrir velgju, ógleði og breytingu á hægðum eða kláða og eymslum yfir lifur. Við komu kvartaði hann mest um vöðvaverk sem var svo slæmur að hann þurfti verkjastillingu með ópiötum, sem hann svaraði þó ekki, og taugavirkum verkjalyfjum.

Birtingarmyndin á tilfelli 2 var dæmigerðari fyrir lifrarsjúkdóm með gulu: ljósar hægðir, dökkt þvag og kláði, en einnig kvartaði sjúklingurinn yfir verkjum í vöðvum með verki í nára sem leituðu niður í annað eistað. Vöðvaverkir eru sjaldan taldir upp sem hluti af einkennamynd lifrabólgu, en nýlegar rannsóknir benda til þess að vöðvaverkir fylgi lifrabólgu E í allt að 20% tilfella og að önnur taugavandamál séu einnig nokkuð algeng, svo sem taugaorsökuð vöðvarýrning og Guillain Barré.⁹

Mikilvægt er að greina lifrabólgu E þar sem helsta mismunargreiningin þegar önnur próf reynast neikvæð er lyfjaorsökuð lifrabólga (DILI). Lyfjaorsökuð lifrabólga er nokkuð algeng orsök bráðs lifrarskaða,¹⁰ en skortur á sértækum teiknum og lífvís-um gerir greininguna erfiða og því er mikilvægt að útiloka aðrar mögulegar orsakir, einkum þar sem slík greining getur leitt til óþarfra breytinga á lyfjameðferð. Lengi vel var talið nægja að leita

að lifrabólgu A, B og C til að útiloka veirusjúkdóm sem orsök lifrarskaða áður en greining á DILI var gerð. Undanfarin ár hefur hins vegar orðið vitundarvakning um algengi lifrabólgu E í vestrænum löndum og ýmsar rannsóknir hafa sýnt að algengi sjúkdómsins er meira en áður var talið.¹¹ Árið 2011 var gerð bandarísk rannsókn á algengi lifrabólgu meðal sjúklinga sem taldir voru vera með DILI. Tekin voru blóðsýni úr 318 sjúklingum og leitað að IgG og IgM gegn lifrabólgu E. Í ljós kom að um 3% tilfella sem álitin voru með DILI sýndu merki um virka sýkingu með lifrabólgu E.¹²

Víða í vestrænum löndum fer nýgengi landlægrar lifrabólgu E vaxandi og hefur það ýtt undir ákall um að leit að lifrabólgu E sé gerð að grunnsstaði við uppvinnslu á DILI. Spyra má hvort slík stöðlun sé nauðsynleg fyrir lönd eins og Ísland þar sem sjúkdómurinn virðist ekki landlægur eða hvort réttara sé að gera veiruleit að lifrabólgu E eingöngu í sérvöldum tilfellum. Einnig ber að hafa í huga að á svæðum þar sem sjúkdómurinn er fágætur er mikilvægt að auka sértæki greiningar með ítarlegri staðfestingu, til dæmis með því að mæla bæði mótefni og HEV RNA.^{8,13} Þótt sjúkdómurinn sé fátíður hér á landi er mikilvægt að muna eftir honum þegar upp koma tilfelli bráðrar lifrabólgu sem ekki má rekja til annarra veiru- eða ónæmissjúkdóma.

Heimildir

1. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. N Engl J Med 2012; 367: 1237-44.
2. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. Rev Med Virol 2003; 13: 145-54.
3. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. J Hepatol 2008; 48: 494-503.
4. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya, SS et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; 20: 23-31.
5. Lu L, Li C, Hagedorn C. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. Rev Med Virol 2006; 16: 5-36.
6. Kamar N, Dalton H, Abravanel F, et al. Hepatitis E Virus Infection. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 116-38.
7. Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH. Should HEV infected mothers breast feed? Arch Gynecol Obstet 2004; 270: 15-20.
8. Löve A, Björnsdóttir P, Ólafsson S, et al. Low prevalence of hepatitis E in Iceland: a seroepidemiological study. Scand J Gastroenterol 2018; 53: 293-6.
9. Ripellino P, Pasi E, Melli G, et al. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 7: 1-10.
10. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, Presentation and Outcomes in Patients with Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. Gastroenterology 2013; 144: 1419-25.
11. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. Viruses 2016; 8: 211-24.
12. Löve A, Björnsdóttir P, Fontana RJ, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology 2011; 141: 1665-72.
13. Lee W, Björnsson E, Ólafsson S, et al. Hepatitis E Masquerading as Drug-Induced Liver Injury. Hepatology 2012; 56: 2420-3.

Greinin barst til blaðsins 29. september 2020, samþykkt til birtingar 19. október 2020.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibf.2020.11.606

Hepatitisvirus E: A discussion on two Icelandic cases

Marta Ólafsdóttir¹

Arthur Löve²

Jón Gunnlaugur Jónsson³

Einar Stefán Björnsson⁴

¹Department of internal medicine, ²Department of Virology, ³Department of pathology, ⁴Department of gastroenterology, Landspítali University Hospital Reykjavík, Iceland.

Correspondence: Marta Ólafsdóttir, martaolafs@gmail.com

Key words: hepatitis E, viral hepatitis, myalgia, case report.

Hepatitis E is a viral disease that is usually transmitted through contaminated drinking water and most often causes a self-limiting infection that does not require specific treatment. It is common in India and has caused outbreaks in Asia, Africa and Mexico but has very rarely been diagnosed in Iceland. We describe two cases of hepatitis E diagnosed in Iceland in the last year.

Xarelto 15 mg og 20 mg filmhúðaðar töflur – Skyldutexti

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Tilkynna skal Lyfjastofnun um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Ábendingar:** Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur ≥ 75 ára, sykursýki, sögu um heillaslag eða skammvinnu blóðþurrðarkast. Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum hjá fullorðnum. **Frábendingar:** •Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. •Virki blæðing sem hefur klíniska þýðingu. •Áverki eða ástand þar sem talið er að hættu geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hættu er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. •Samhlíða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparini, léttu (low molecular weight) heparini (enoxaparin, dalteparin o.s.fv.), heparin afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban o.s.fv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynnarmóðferð eða ef ósundurgreint heparin er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð. •Lifrarsjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhaettu sem hefur klíniska þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C. •Meðganga og brjóstgjöf. **Markaðsleyfishafi:** Bayer AG. **Heimild:** Unnið í nóvember 2019 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (október 2019). **Nálgast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþáttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðslufni ætlað læknum og sjúklingum áður en meðferð lyfsins hefst. Afhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin. Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila lyfsins (cepharma hf.) í síma 540 8000 ef óskað er eftir fræðslufni fyrir lyfið.**

BAY191101