

Endursmit með lifrabólgu C eftir lækningu: Niðurstöður úr TraP Hep C verkefninu á Íslandi – framsýn, lýðgrunduð rannsókn

Jón M Jóhannesson, Ragnheiður H. Friðriksdóttir², Þorvarður J. Löve^{3,6}, Valgerður Rúnarsdóttir¹, Arthúr Löve^{3,5}, Guðrún Sigmundsdóttir⁷, Sigurður Ólafsson^{2,3}, Magnús Gottfreðsson^{3,4,6}, og TraP Hep C verkefnahópurinn

¹ SÁÁ sjúkrahúsið VogurSálfræðideild, Heilbrigðisvísindasvið, Háskóli Íslands

² Meltingarlækningaeining Landspítala

³ Læknadeild, Heilbrigðisvísindasvið, Háskóli Íslands

⁴ Smitsjúkdómadeild Landspítala

⁵ Veirurannsóknardeild Landspítala

⁶ Vísindadeild Landspítala

⁷ Sóttvarnarlæknir Embætti Landlæknis

Inngangur: Sértek veirulyf hafa gjörbylt meðferð lifrabólgu C en endursýkingar meðal einstaklinga sem nota fíkniefni í æð geta hindrað árangur. Verkefnið Meðferð sem forvörn gegn lifrabólgu C (e. Treatment as Prevention for Hepatitis C in Iceland (TraP Hep C)) hófst 2016 á Íslandi og var öllum með lifrabólgu C boðin meðferð með sértækum veirulyfjum. Markmið rannsóknarinnar var að meta nýgengi endursýkingar meðal sjúklinga í verkefninu.

Efni og aðferðir: Gögnum var safnað framsýnt. Rannsóknarhópurinn náði til þeirra sem luku meðferð 11. janúar 2016 – 20. nóvember 2018. Tíminn frá lok meðferðar til síðustu greiningarrannsóknar var notaður til að reikna sjúklingaár og nýgengi endursýkingar á 100 persónuár. Reiknað var áætlað lágmarksnýgengi með því að gera ráð fyrir að allir með neikvæða greiningarrannsókn í síðustu mælingu væru áfram neikvæðir.

Niðurstöður: Samtals luku 597 sjúklingar (409 karlar, meðalaldur 44,5 ára) 617 meðferðum. 44 endursýkingar greindust hjá 42 sjúklingum (33 karlar, 9 konur). Meðaltími að endursýkingu 380 dagar. Fyrri notkun fíkniefna í æð var til staðar í 85% tilfella en notkun innan 6 mánaða í 33% tilfella. Örvandi lyf voru algengasta fíkniefnið í æð í 85% tilfella. Nýgengi endursýkinga var 8,9/100 persónuár (95% öryggisbil 5.8 - 13.6). Hátt nýgengi endursýkingar tengdist heimilisleysi (24,3/100 persónuár), nýlegri neyslu fíkniefna í æð (18,1/100 persónuár), notkun örvandi lyfja með öðrum leiðum (26,2/100 persónuár) og 20-24 ára aldri (24/100 persónuár). Áætlað lágmarksnýgengi endursýkingar var 2,9/100 persónuár (95% öryggisbil 1,9-4,5).

Umræða: Nýgengi endursýkingar eftir meðferð með veirulyfjum á Íslandi er hátt, sérstaklega hjá yngri einstaklingum sem nota fíkniefni í æð og heimilislásum. Meiri taka blóðsýna meðal hááhættu einstaklinga gæti leitt til ofmats á nýgengi endursýkingar. Frekari áhersla á einstaklinga í mestri hættu á endursýkingu er nauðsynleg til að viðhalda árangri meðferðar og minnka dreifingu lifrabólgu C.

Lifrarskaði af völdum krabbameinlyfja. Lýðgrunduð rannsókn

Helgi Kristinn Björnsson^{1,2}, Ásgerður Sverrisdóttir¹, Einar Stefán Björnsson^{1,2}

¹Lyflæknissvið Landspítala, ²Læknadeild Háskóla Íslands

Bakgrunnur: Lifrarskaði af völdum lyfja (e. Drug-induced liver injury, DILI) er sjaldgæf aukaverkun, en flest lyf valda lifrarskaða hjá 1:1000-1:100.000 sjúklinga sem taka inn tiltekið lyf. Fjöldi krabbameinslyfja hefur verið tengdur við lifrarskaða en skortur er á gögnum varðandi hættu á lifrarskaða í þessum sjúklingahóp.

Aðferðir: Leit var framkvæmd í gagnagrunni Krabbameinsskrár að einstaklingum greindum á árunum 2007-2016 með 4.stigs blöðruhálskirtilskrabbamein(C61), eistnakrabbamein(C62), nýrnakrabbamein(C64), þvagvegakrabbamein(C65,C66,C67), brjóstakrabbamein(C43) eða 4.stigs sortuæxli(C50). Kennitölur sjúklinga voru samkeyrðar við rannsóknargagnagrunna Landspítala og SAK. Farið var yfir sjúkragögn sjúklinga með ALAT/ASAT/ALP/Bilirubin $\geq 5x$ efri viðmiðunarmörk. Sjúklingar með lifrarmeinvörp, beinameinvörp og einangraðar ALP hækkanir eða aðrar orsakir lifrarprófahækkana voru útilokaðir.

Niðurstöður: Í heildina greindust 4071 á rannsóknartímabilinu, en 360 voru með hækkanir á lifrarprófum samkvæmt inntökuskilyrðum. Af þeim voru 83 ekki í virkri krabbameinslyfjameðferð, 109 voru með lifrarmeinvörp, 69 með beinameinvörp og einangraðar ALP hækkanir, í 83 tilfellum voru aðrar orsakir og í 5 tilfellum vantaði gögn. Tilfelli af DILI voru 11, 9 (82%) konur, miðgildi aldurs 63 ár (IQR 53-66), 5 með brjóstakrabbamein, 5 með nýrnakrabbamein og 1 með blöðruhálskirtilskrabbamein. Miðgildi tíma frá upphafi meðferðar til lifrarskaða var 37 dagar (19-48). Miðgildi lifrarprófa: ALAT 383 U/L (263-418), ASAT 237 U/L (127-262), ALP 152 U/L (119-290). Í 9 tilfellum var stakt lyf talinn orsakavaldur: Pazopanib(4), axitinib, docetaxel, gemcitabine, letrozole, paclitaxel. Í einu tilfelli docetaxel/cyclophosphamide en einn sjúklingur fékk lifrarskaða í tvígang, vegna docetaxel og doxorubicin/cyclophosphamide. Í 10 tilfellum var meðferð stöðvuð vegna lifrarskaðans. Enginn sjúklingur þróaði með sér gulu eða lifrabilun og enginn lést vegna DILI.

Ályktanir: Lifrarskaði er sjaldgæf aukaverkun krabbameinslyfja, en 1 af hverjum 370 sjúklingum sem greindir voru fengu DILI, sem er þó hærrí tíðni en í öðrum sjúklingahópum. Algengustu orsakavaldar voru pazopanib og docetaxel. Í flestum tilfellum var skipt yfir í aðra krabbameinslyfjameðferð sem gæti haft áhrif á horfur, en engin tilfelli alvarlegs lifrarskaða fundust.

Nýrnastarfsemi og langvinnur nýrnasjúkdómur meðal aldraðra

Albert Sigurðsson, Runólfur Pálsson, Vilmundur Guðnason, Ólafur S Indridason.
Landspítali; Háskóli Íslands; Hjartavernd, Reykjavík, Iceland.

Bakgrunnur: Besti mælikvarði sem við höfum til að meta nýrnastarfsemi er gaukulsúnarhraði. Í klínísku starfi er GSH reiknaður (r-GSH) með jöfnum sem byggja á kreatíníni í sermi og/eða cýstatíni C í sermi. Markmið rannsóknarinnar er að meta áreiðanleika jafna sem notaðar eru við útreikning á GSH samanborið við mældan GSH (m-GSH) meðal aldraðra og hvaða þættir tengjast þeim mun.

Aðferðir:

Notuð eru gögn úr AGES-kidney rannsókn Hjartaverndar sem hefur að geyma SKr-gildi og m-GSH fyrir 805 einstaklinga. CKD-EPI jafnan var notuð til að reikna r-GSH út frá kreatíníni og cýstatíni. Reiknaður var út munur milli m-GSH og r-GSH (m-GSH – r-GSH) og línuleg aðhvarfsgreining notuð til þess að skoða tengsl mismunandi breyta við þennan mun m.a. aldur, kyn, lyfjanotkun, líkamssamsetning og fylgisjúkdóma.

Niðurstöður:

Meðaltal (SD) r-GSH í rannsóknarhópnum var 62,4 (16,4) mL/min/1,73 m². Meðaltal r-GSH-kreatínín var 65,7 (17,1), meðaltal r-GSH-cýstatín var 61,5 (18,5) og meðaltal r-GSH-kreacys var 65,5 (17,9) mL/min/1,73 m². Almenn var góð fylgni milli m-GSH og r-GSH en munurinn milli m-GSH og r-GSH lá á bilinu -55 til 46 ml/min/1.73 m².

Niðurstöður úr línulegri aðhvarfsgreiningu sýndu að fyrir m-GSH og r-GSH-kreatínín muninn sást tölfræðileg marktæk fylgni við vöðvamassa í læri (mælt með tölvusneiðmynd) ($p < 0,001$), timed up and go próf ($p < 0,005$), m-GSH ($p < 0,001$) og albúmín/kreatínín hlutfall ($p < 0,05$). Fyrir r-GSH-cýstatín líkanið sást tölfræðilega marktæk fylgni við vöðvamassa í læri ($p < 0,001$), m-GSH ($p < 0,005$), kyn ($p < 0,001$) og aldur ($p < 0,001$). r-GSH-cyskrea líkanið sýndi tölfræðilega marktæka fylgni við vöðvamassa í læri ($p < 0,001$), m-GSH ($p < 0,05$), aldur ($p < 0,05$) og kyn ($p < 0,001$).

Ályktanir: Niðurstöður sýndu að breytileiki sést milli m-GSH og r-GSH og þessi munur tengist sérstaklega breytum sem viðkoma vöðvamassa og styrk. Þessi breytileiki sást bæði fyrir r-GSH-kreatínín og r-GSH-cýstatín og viðbót þessara breyta í jöfnur fyrir r-GSH gæti gefið betri nálgun á GSH.

Liðsýkingar á Íslandi-Faraldsfræði liðsýkinga á Íslandi á árunum 2003-2017

Signý Lea Gunnlaugsdóttir¹, Helga Erlendsdóttir³, Kristján Orri Helgason³, Sigurður Guðmundsson^{1,2} og Magnús Gottfreðsson^{1,2}.

Lyflækningasvið Landspítala¹, Smitsjúkdómadeild Landspítala², Sýklafræðideild Landspítala³.

Bakgrunnur: Bráðar liðsýkingar af völdum baktería eru sjaldgæfar en alvarlegar sýkingar með vaxandi nýgengi samkvæmt sumum rannsóknum. Niðurstöður fyrri rannsókna á liðsýkingum hérlandis 1990-2002 sýndu hækkandi nýgengi sem rakið var til fjölgunar inngrípa í greiningar- og meðferðarskyni. Mikilvægt er að fylgja þeirri rannsókn eftir og meta hvort þessi þróun hafi haldið áfram, meta árangur meðferðar og afdrif sjúklinga.

Aðferðir: Um er að ræða aftursýna, lýsandi rannsókn á liðsýkingum á Íslandi 2003-2017. Listi yfir jákvæðar liðvökvaræktanir á tímabilinu fékkst úr gögnum sýklafræðideildar Landspítala. Greining liðsýkingar var byggð á jákvæðri ræktun, einkennum og viðeigandi sýklalyfjameðferð.

Niðurstöður: Frá ársbyrjun 2003 til loka ársins 2017 greindust 364 tilfelli liðsýkinga sem staðfest voru með jákvæðri liðvökvaræktun. Sýkingar í eigin lið reyndust 261 (71,7%) talsins og sýkingar í gervilið voru 103 (28,3%) talsins. Nýgengi sýkinga í eigin lið var stöðugt á tímabilinu með meðalnýgengið 5,5 tilfelli/100.000/ár. Marktækur munur var á kynjahlutföllum á meðal fullorðinna (34% konur og 66% karlar, $p < 0,0001$). Hnéliðurinn var oftast sýktur og *S.aureus* var algengasta bakterían í liðsýkingum barna og fullorðinna. Í fullorðnum voru streptókokkar næstalgengustu sýklarnir en í börnum reyndist *K.kingae* næstalgengust. Sýkingu mátti rekja til inngríps í lið í 5,7% tilfella barna (2/35) og 33,6% tilfella fullorðinna (76/226) en nýgengi meðferðartengdra sýkinga á tímabilinu var stöðugt. Þrjátíu daga dánartíðni á tímabilinu reyndist 4,6%. Meðalnýgengi gerviliðasýkinga var 2,6 tilfelli/100.000/ár, nýgengið jókst ekki marktækt á tímabilinu. *S.aureus* og kóagulasá-neikvæðir staphylókokkar ræktuðust í meira en 60% tilfella. Sýkingu mátti rekja til liðskiptaaðgerðar í 44,7% tilfella (46/103), þar af voru 20,4% skilgreindar sem snemmkomnar sýkingar og 24,3% seinkaðar sýkingar (e.delayed).

Ályktanir: Þessar niðurstöður benda til þess að nýgengi liðsýkinga í eigin lið á Íslandi virðist ekki vera á uppleið, en það hefur haldist stöðugt á tímabilinu eftir hækkun áratugarins á undan. Hlutfall sýkinga í kjölfar inngrípa er enn hátt og kallar á frekari rannsóknir á orsökum þess.

Nýraígræðslur í sjúklingum með APRT-skort

Hrafnhildur L. Runólfssdóttir¹, Runólfur Pálsson^{1,2}, Inger M. Ágústsdóttir², Olafur S. Indridason², Jennifer Li³, Myriam Dao⁴, Bertrand Knebelmann⁴, Dawn S. Milliner⁵, Viðar Ö. Eðvarðsson^{1,2}.

¹Háskóli Íslands; ²Landspítali, Reykjavík, Ísland; ³Centre for Transplant and Renal Research, Westmead Institute for Medical Research, Sydney University, Sydney, Ástralía; ⁴Department of Nephrology-Transplantation, Necker Hospital, APHP, París, Frakkland; ⁵Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, Bandaríkin.

Bakgrunnur: Adenífosfóríbósýltransferasa (APRT)-skortur er galli í efnaskiptum púrína sem leiðir til stórauðinnar myndunar og útskilnaðar 2,8-díhýdroxýadeníns (DHA) í þvagi þar sem það getur myndað nýrnasteina og valdið kristallanýrnameini. Lyfjameðferð með allópúrínól eða febuxostat getur komið í veg fyrir þróun lokastignýrnabilunar en takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um starfsemi nýragræðlinga. Markmið rannsóknarinnar var að meta árangur nýraígræðslna meðal sjúklinga með APRT-skort.

Aðferðir: Inntökuskilyrði rannsóknarinnar uppfylltu 13 sjúklingar í gagnagrunni APRT-skorts innan *Rare Kidney Stone Consortium*, 2 frá Necker Hospital í París, Frakklandi og 2 frá Westmead Hospital í Sydney, Ástralíu sem höfðu gengist undir nýraígræðslu. Nýrnastarfsemi var metin með reiknuðum gaukulsíunarhraða (rGSH) og var notast við CKD-EPI jöfnu (≥ 18 ára) og Schwartz-jöfnu (< 18 ára). Niðurstöður eru settar fram sem miðgildi (spönn).

Niðurstöður: 17 sjúklingar (9 konur) gengust undir 22 nýraígræðslur. Fjórtán höfðu fengið einn nýragræðling, tveir sjúklingar 2 græðlinga og einn fékk 4 græðlinga. Aldur við fyrstu ígræðslu var 47 (15-67) ár. Tíu sjúklingar (11 græðlingar) voru á lyfjameðferð þegar þeir fengu fyrsta ígræðið meðan 8 einstaklingar (11 græðlingar) voru ekki á lyfjameðferð. Tveggja ára lifun græðlinganna var 91% og 55% í hópnum tveimur ($p=0.16$). Tveimur árum eftir ígræðslu var rGSH 61 (24-90) mLmin/1.73 m² í hópnum sem fékk meðferð fyrir ígræðslu og 16 (10-39) í hópnum sem fékk ekki meðferð fyrir ígræðslu ($p=0.009$). Endurkoma sjúkdómsins var staðfest með nýraástungu sem sýndi fram á kristallanýrnamein í öllum sýnum sem tekin voru ($n=10$) meðal sjúklinga sem fengu ekki lyfjameðferð fyrir ígræðslu.

Ályktanir: Lifun græðlinga hjá sjúklingum með APRT-skort er betri meðal þeirra sem fá meðferð með allópúrínól eða febúxóstat fyrir ígræðslu. Skortur á þekkingu um sjúkdóminn og meðferðartöf virðast eiga stóran þátt í ótímabæru græðlingstapi einstaklinga með sjúkdóminn.

Sjálfskynjuð streita og magn kortisóls í hári hjá tveimur ólíkum hópum kvenna.

Höfundar: Rebekka Lynch¹, Mario Flores-Torres², Gabriela Hinojosa², Thor Aspelund¹, Arna Hauksdóttir¹, Clemens Kirschbaum³, Martin Lajous^{2,4}, Unnur Valdimarsdóttir^{1,5,6}

¹Læknadeild, Miðstöð í lýðheilsuvísindum, Háskóli Íslands, Reykjavík, Ísland.

²Center for Research on Population Health, National Institute of Public Health, Mexíkóborg, Mexíkó.

³Technische Universität Dresden, Dresden, Þýskaland.

⁴Department of Global Health and Population, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston MA, Bandaríkin.

⁵Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stokkhólmur, Svíþjóð.

⁶Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston MA, Bandaríkin.

Bakgrunnur

Kortisól er efnilegt lífmerki fyrir sálfræðilega streitu. Algengustu mæliaðferðirnar nýta blóð eða þvagsýnisem geta verið óstöðug og því gefið misvísandi niðurstöður. Kortisól í hári gæti verið jafnara lífmerki, og betri mælikvarði á langtíma streitu. Fáar rannsóknir hafa skoðað samband á milli styrks kortisóls í hári og sjálfskynjaðrar streitu.

Aðferðir

Hársýni voru fengin frá 1,281 konu úr tveimur rannsóknarþýðum, annars vegar 880 sýni frá hinum mexíkóska MTC og hinsvegar 401 sýni frá hinu íslenska SAGA. Í báðum hópum var notaður staðlaður 10 spurninga listi um sjálfskynjaða streitu (e. Perceived Stress Scale eða PSS). Sami verkferill var notaður við sýnatöku og voru þau mæld á sömu rannsóknarstofu með vökvaskiljun og svo litrófsmælingu (e. LCMS/MS) til að magnmæla kortisól í hári (HK). Línuleg aðhvarfsgreining var notuð til að skoða sambandið á milli sjálfskynjaðrar streitu og HK, með 95 öryggisbilum (95%CI).

Niðurstöður

Konur úr MTC hópnum voru með ívið hærri HK og PSS gildi en konur úr SAGA hópnum (miðgildi HK 6.0pg/mg vs. 4.8pg/mg og meðalPSS skor 12.4 vs. 11.6). Í heildarhópnum var 1.3% (95%CI 0.6, 2.1) aukning í HK með hverri eins stiga hækkun á PSS skori, með 1.0% (95%CI 0.1, 1.9) aukningu meðal MTC hópsins og 2.0% (95%CI 0.6, 3.5) aukning meðal SAGA hópsins eftir að hafa leiðrétt fyrir félagslegum og lífstílsþáttum. Þegar heildarhópnum er skipt í fimmtunga eftir PSS skori er jákvætt samband, með 24.8% (95%CI 8.6, 43.5) hærri HK gildi í hæsta fimmtungu á móti lægsta fimmtungu.

Ályktanir

Í þessari rannsókn með 1,281 konu frá tveimur ólíkum samfélögum sást jákvætt samband á milli sjálfskynjaðrar streitu og kortisólmagni í hári.

Hvort ætti að elta storkupátt VII eða horfa fram hjá honum þegar meðferð með blóðþynningarlyfinu warfarin er stýrt?

Alma Rut Óskarsdóttir¹, Brynja R. Guðmundsdóttir¹, Hulda María Jensdóttir¹, Björn Flygenring², Ragnar Pálsson^{3,4} og Páll Torfi Öundurson^{1,4}

¹Blóðmeinafræðideild, rannsóknarsvið, Landspítali. ²Hjartadeild, lyflækningasvið, Landspítali.

³Nýrnadeild, lyflækningasvið, Landspítali. ⁴Læknadeild, Háskóli Íslands.

Bakgrunnur: Warfarinmeðferð hefur í áratugi verið stýrt með próþrombínatíma-INR (PT-INR). Sveiflur í PT-INR má að hluta rekja til breytinga á styrk storkupáttar VII sem hafa ekki klíniska þýðingu. Fiix-PT er, ólíkt PT, einungis háð storkupáttum II og X. Fiix rannsóknin sýndi að sjúklingar á warfarini sem stýrt var með Fiix-NR höfðu stöðugri blóðþynningu og marktækt 48% færri tilfelli blóðsega miðað við sjúklinga stýrt með PT-INR, án þess að blæðingum fjölgaði. Markmið núverandi rannsóknar var að meta tíðni áfalla og stöðugleika blóðþynningar fyrir og eftir að byrjað var að stýra warfarinmeðferð með Fiix-NR á Landspítala 1. júlí 2016.

Aðferðir: Aftursýn tímaraðgreining með íhlutun á þýði sjúklinga á warfarini og stýrt af Segavörnum Landspítala á þremur tímabilum: 12 mánaða PT-INR tímabili, 6 mánaða skiptitímabili og 12 mánaða Fiix-NR tímabili. Allir sjúklingar á fyrrnefndum tímabilum voru með, óháð ábendingu, markgildi og tímalengd meðferðar. Fyrstu 60 dagar í upphafsmeðferð voru ekki teknir með. Leitað var í sjúkraskrárgögnum eftir blóðsega- og blæðingaráföllum auk dauðsfalla. Gæði og breytileiki blóðþynningar voru metin.

Niðurstöður: 2363 sjúklingar (2003 sjúklingaár) á PT-INR tímabili og 1796 sjúklingar (1544 sjúklingaár) á Fiix-NR tímabili. Miðgildi aldurs var 76 ár, 60% karlmenn og 56% með gáttatif. Tíðni allra tegunda blóðsega var lægri á Fiix-NR tímabili miðað við á PT-INR tímabili; m.a. blóðsegar í heild 1.23% á móti 2.80% (RR 0.44; p=0.0013), slagæðablóðsegarek 1.10% á móti 2.60% (RR 0.42; p=0.0013) og blóðþurrð í heila 0.58% á móti 1.55% (RR 0.38; p=0.0063). Tíðni stórra blæðinga var 2.33% á Fiix-NR tímabili á móti 2.95% á PT-INR tímabili (RR 0.79; p=0.2946). Á Fiix-NR tímabili var tími innan meðferðarmarka aukinn og breytileiki í INR gildum minnkaður.

Ályktanir: Með því að horfa fram hjá storkupætti VII og skipta PT-INR yfir í Fiix-NR er möguleiki á að auka stöðugleika warfarinmeðferðar og fækka tilfellum blóðsega um 50-60% án þess að fjölga blæðingum.

Lyfjanotkun fyrir skurðaðgerð og hættu á bráðum nýrnaskaða

Þórir Einarsson Long, Daði Helgason, Runólfur Pálsson, Martin Ingi Sigurðsson, Ólafur Skúli Indriðason.

Bakgrunnur: Notkun lyfja sem hafa áhrif á renin-angiotensin-aldósterón kerfið (RAAS) og prótónpumpuhemlar (PPI) hafa verið tengd við bráðan nýrnaskaða (BNS) en dýratilraunir hafa hinsvegar bent til að aldósterón antagónistar geti jafnvel verið verndandi fyrir þróun BNS. Markmið rannsóknarinnar var að kanna tengsl á milli notkunar þessara lyfja fyrir skurðaðgerð og þróun á BNS eftir aðgerð.

Efni og aðferðir: Afturskyggn rannsókn á öllum fullorðnum einstaklingum sem undirgengust kviðarhols-, brjósthols-, æða- eða bæklunarskurðaðgerð á Landspítala á árunum 2006-2015. Klínísk gögn og sjúkdómsgreiningar voru fengnar úr rafrænum gögnum spítalans. BNS var skilgreindur útfrá kreatínínhluta (S-Kr) KDIGO skilmerkja fyrir BNS. Upplýsingar um lyfjanotkun voru sóttar úr Lyfjagagnagrunni Landlæknis og var einstaklingur talinn notandi lyfs ef hann leysti út lyfið síðustu sex mánuðina fyrir aðgerð. Fjöldi skilgreindra dagskammta (daily defined dose) var ákvarðaður fyrir alla sjúklinga. Áhætta á BNS metin með fjölþátta aðhvarfsgreiningu.

Niðurstöður: Alls voru 42.047 kviðarhols-, brjósthols-, æða- og bæklunaraðgerðir framkvæmdar á 28.418 sjúklingum á tímabilinu. S-Kr mælingar fyrir og eftir aðgerð voru tilstaðar hjá 19.279 tilfellum. BNS þróaðist í kjölfar 1.455 (7,5%) aðgerða. Alls leystu 6.568 (34%) einstaklinga út PPI lyf fyrir aðgerð og af þeim fengu 547 (8,3%) BNS. Af þeim 6.717 (35%) einstaklingum sem leystu út RAAS hemla fyrir aðgerð voru 724 (10,8%) sem fengu BNS. Í fjölþátta aðhvarfsgreiningu var áhættuhlutfall (95% öryggisbil) fyrir þróun BNS 1,00 (0,89-1,13) fyrir PPI, 1,07 (0,93-1,23) fyrir ACE hemla, 1,30 (1,15-1,48) fyrir ARB lyf og 0,83 (0,62-1,09) fyrir aldósterón antagónista. Þegar fjöldi skilgreindra dagskammta var skoðaður fundust engin skammtaháð tengsl á milli lyfjanotkunar og BNS eftir aðgerð.

Ályktanir: Notkun RAAS hemla fyrir aðgerð hefur tengsl við BNS í kjölfar aðgerðar, sér í lagi ARB lyf. Hinsvegar fundust engin tengsl milli notkunar á PPI né aldósterón antagónista við þróun á BNS eftir aðgerð.

Titill verkefnis: Lýðgrunduð rannsókn á áhættu á primary biliary cholangitis meðal sjúklinga með mótefni gegn mótefnavökum hvatbera en ekki önnur merki um sjúkdóminn.

Titill á ensku: Risk of development of primary biliary cholangitis among patients with positive antimitochondrial antibody but not fulfilling diagnostic criteria for the disease.

^{1,3}Kristján Torfi Örnólfsson, ^{1,2}Sigurður Ólafsson, ^{1,2,3}Einar Stefán Björnsson

¹Landspítali – háskólasjúkrahús; ²Meltingarlækningadeild Landspítala; ³Lyflækningasvið Landspítala

Inngangur: Mótefni gegn mótefnavökum hvatbera (e. antimitochondrial antibodies, AMA) finnast hjá yfir 90-95% sjúklinga sem uppfylla greiningarskilmerki fyrir primary biliary cholangitis (PBC). Lítið er hins vegar vitað um afdrif þeirra sjúklinga sem reynast hafa slík mótefni en uppfylla þó ekki greininarskilmerki PBC.

Þær fáu erlendu rannsóknir sem framkvæmdar hafa verið til að varpa ljósi á þetta hafa getið af sér mjög mismunandi niðurstöður; hluti þeirra gaf til kynna að stærstur hluti þessara sjúklinga myndi þróa með sér PBC síðar á ævinni á meðan að aðrar rannsóknir hafa gefið vísbendingar um að einungis minnihluti þessara sjúklinga þrói með sér sjúkdóminn. Engin þessara rannsókna hefur verið lýðgrunduð.

Tilgangur rannsóknarinnar er því að nýta lýðgrunduð gögn heillar þjóðar til að varpa skýrara ljósi á afdrif þess hóps sjúklinga sem mælist með mótefni gegn mótefnavökum hvatbera en uppfyllir ekki greiningarskilmerki PBC.

Efniviður og aðferðir: Aflað verður upplýsinga um allar mælingar á AMA sem framkvæmdar hafa verið á Íslandi á tímabilinu 1991-2019. Sjúkragögn þeirra sjúklinga sem höfðu jákvæðar AMA mælingar verða yfirfarin m.t.t. þess hvort þeir uppfylltu greiningarskilmerki PBC á þeim tíma sem mælingin var framkvæmd. Gögn þeirra AMA jákvæðra sjúklinga sem reynast ekki hafa uppfyllt greiningarskilmerki PBC verða yfirfarin til að kanna hvort að þeir reyndust síðar hafa uppfyllt greiningarskilmerki sjúkdómsins. Að auki verður skoðað hvort að aðrir lifrar- og/eða sjálfsofnæmissjúkdómar hafi verið greindir hjá þeim sjúklingum sem eiga jákvæðar AMA mælingar. Dánartíðni og dánarorsakir AMA jákvæðra sjúklinga án annarra merkja um PBC verða kannaðar og bornar saman við sömu breytur hjá almennu þýði og sjúklingum með PBC.

Briskrabbamein á Íslandi 2010-2019 – Nýgengi, greining, meðferð og lifun

Pancreatic cancer in Iceland during 2010-2019 – Incidence, diagnosis, treatment and survival

Rannsakendur: Ásta Ísfold Jónasardóttir¹, Þóra Hlín Þórisdóttir², Kristín Huld Haraldsdóttir¹, Agnes Smáradóttir¹, Jón Gunnlaugur Jónsson^{1,2}, Einar Stefán Björnsson^{1,2}.
¹Landspítali, ²Læknadeild Háskóla Íslands

Bakgrunnur: Þótt briskrabbamein sé ekki meðal algengustu krabbameina sem greinast á Íslandi er það í hópi þeirra krabbameina sem hefur hvað verstar horfur. Sjúkdómurinn er í flestum tilfellum langt genginn þegar hann greinist og því takmarkaða meðferð hægt að veita sjúklingum. Undanfarin ár hafa þó orðið ýmsar framfarir í meðferð briskrabbameins. Nú er til að mynda notuð önnur og betri samsetning krabbameinslyfja en áður, geislameðferð orðin fullkomnari og framfarir á sviði skurðlækninga gera nú skurðlæknum kleift að fjarlægja æxlin á öruggari hátt en áður.

Nýlega var birt rannsókn á faraldsfræði briskrabbameins á Íslandi á árunum 1986-2009. Í þeirri rannsókn var sýnt fram á að þótt fimm ára lifun sjúklinga breyttist ekki marktækt þegar leið á rannsóknartímabilið, þá var sex mánaða og eins árs lifun sjúklinga marktækt betri á seinni hluta rannsóknartímabilsins en fyrri. Þessar niðurstöður gætu endurspeglad þær framfarir sem orðið hafa á meðferð briskrabbameins á síðustu áratugum. Ekki hefur verið gerð rannsókn af þessu tagi sem tekur til sjúklinga sem greindir eru eftir árið 2009 og því ekki vitað hver þróunin hefur verið í meðferð og horfum sjúklinga með briskrabbamein á Íslandi á síðustu árum. Markmið rannsóknarinnar er því að kanna nýgengi briskrabbameins á árunum 2010-2019, greiningu og meðferð sjúklinganna og loks horfur þeirra, svo hægt sé að bera saman við niðurstöður úr fyrri rannsókn og meta hvort breyting hafi orðið til batnaðar í þessum málum á Íslandi.

Aðferðir: Afturskyggn faraldsfræðirannsókn sem tekur til allra sjúklinga sem greindust með briskrabbamein á Íslandi á tímabilinu 1. janúar 2010 – 31. desember 2019. Óskað verður eftir upplýsingum frá Krabbameinsskrá Íslands um þá sjúklinga sem greindust á tímabilinu og nauðsynlegum upplýsingum verður síðan safnað úr sjúkraskrákerfum. Unnið verður með breytturnar í tölfræðiforriti, tölfræði verður að miklu leyti lýsandi, en lifun verður skoðuð með Kaplan-Meier gröfum og marktækni með log-rank prófi.

Bráður nýrnaskaði á bráðamóttöku: Framsýn tilfellið rannsókn

Telma Huld Ragnarsdóttir^{1,3}, Vicente Sanchez-Bruneto Ingelmo², Runólfur Pálsson^{1,3}, Ólafur Skúli Indriðason³.¹Háskóli Íslands, Læknadeild, ²Bráðþjónusta og ³Lyflækningar, Landspítali.

Bakrunnur: Bráður nýrnaskaði (BNS) er sjúkdómsástand þar sem bráð versnun verður á nýrnastarfsemi, oftast á klukkustundum eða dögum. Bráður nýrnaskaði getur haft alvarlegar afleiðingar bæði til styttri og lengri tíma, tengist aukinni dánartíðni og getur leitt til langvinnis nýrnasjúkdóms.

Aðferðir: Rannsakendur munu fara yfir mælingar kreatíníns í sermi (SKr) hjá öllu sjúklingum sem leita á bráðamóttökuna í Fossvogi frá 1. janúar 2020 til 31. desember 2020. Öllum sem eru eldri en 18 ára og mæta skilmerkjum fyrir BNS verður boðin þátttaka í rannsókninni. Undanskildir eru sjúklingar sem hafa langvinna nýrnabilun og þeir sem hafa erlent ríkisfang. Fyrir hvert tilfelli með BNS verða valin 2 viðmið af handahófi meðal sjúklinga er leita á bráðamóttökuna innan 72 klst. frá komu BNS tilfella. Viðmið verða pörð við tilfelli með tilliti til kyns og aldurs. Þátttakendur munu svara spurningum um heilsufar og sjúkdómsgang, lyf og venjur auk þess sem sjúkragögn þeirra verða skoðuð með tilliti til fyrra heilsufars, rannsókna og lyfjaávisana.

Tilfellum og viðmiðum verður fylgt eftir í að minnsta kosti eitt ár og afdrif þeirra könnuð í sjúkraskrárkerfi að rannsóknartímabili loknu til þess að meta lifun og þróun á nýrnastarfsemi. Tilfelli og viðmið verða borin saman m.t.t. áhættuþátta og afdrifa með hefðbundum tölfræðiaðferðum.

Frumniðurstöður: Í janúar 2020 greindust alls 71 tilfelli af BNS. Þar af tóku 67 þátt í rannsókninni, 40 karlar (59,7%) og 27 konur (40,3%). Tveir neituðu þátttöku og tveir voru útilokaðir. Meðalaldur þátttakenda var 69,1 ár og miðgildi 68 ár.

Ályktanir: Ef tíðni BNS á bráðamóttökunni verður áfram svipuð má reikna með að a.m.k. 700-800 tilfelli komi á rannsóknartímabilinu. Sá fjöldi ætti að gefa gott tölfræðilegt afl í til að skoða áhættuþætti og afdrif í samanburði við viðmið.

Erfðafræði járnþúskaþs
Sigrún Katrín Kristjánsdóttir¹, Magnús Karl Magnússon^{2,3}
Lyflækningar Landspítali¹, Háskóli Íslands², Íslensk Erfðafræði³

Bakgrunnur

Járnskortur er algengasti næringarskortur í heiminum, bæði í þróuðum og þróunarlöndum. Hann hefur áhrif á 1,2 milljarða manns og er einn af helstu ástæðunum fyrir skertum lífsgæðum í heiminum. Ástandið er verra í þróunarlöndum. Áhrif járnskortblóðleysis eru víðtæk en mikilvægast eru áhrif á vitsmunabroska barna, meðgöngu, heilsu fullorðna og svo vitræna skerðingu hjá öldruðum.

Þrátt fyrir þetta er járnþúskaþur lítið rannsakaður. Þegar er búið að greina mörg gen sem tengjast járnþúskaþ í blóði. Frægast er HFE genið og tengsl þess við hemachromatosu. Eitt þessara gena er SLC11A2 genið sem tjáir fyrir DMT1. Rannsóknin snýr að sýnd SLC11A2 og áhrif þess á járnskortsblóðleysi. SLC11A2 tjáir fyrir DMT1 sem er himnuprótein sem flytur járn úr meltingarvegi inn í þekjufrumurnar eftir að Dcytb er búið að afoxa Fe³⁺ í Fe²⁺. DMT1 er einnig staðsett í átfrumum og hefur þannig bæði áhrif á frásog járnþs úr meltingarvegi en einnig endurvinnslu járnþs úr átfrumum í milta og hefur þar með mikil áhrif á járnþúskaþ líkamans. Enn fremur eru vísbendingar um að það sé einnig staðsett í nýrunum. Markmið rannsóknarinnar er að athuga tengsl SLC11A2 gensins og DMT1 himnupróteins við járnskort.

Aðferðir

Planið er tvíþætt. Við erum þegar með sýni úr nokkrum einstaklingum sem þegar er búið að arfgreina með breytingu SLC11A2 geni. Til stendur að skoða þessa einstaklinga afturvirk, m.t.t járnþarmetra í blóði og einkenna hvað þá varðar en einnig stendur til að skoða nýrnastarfssemi þessa hóps.

Í annan stað, stendur til að kalla inn stærri hóp, bæði þá sem voru skoðaðir í fyrstu umferð en einnig annarra sem hafa hugsanlega sömu arfgerð skv. gagnagrunni ÍE og taka nákvæma sjúkrasögu, blóðprufur og hugsanlega fleiri sýni (eins og beinmergssýni) og þannig gera nákvæma rannsókn á þessari arfgerð fyrir arfgengt járnskortsblóðleysi. Þannig myndum við hugsanlega skilgreina klínískt nýja arfgenga tegund af járnskortsblóðleysi.

Efnaskiptaáhættuþættir fyrir myndun nýrnasteina meðal sjúklinga á Nýrnasteinagöngudeild Landspítala

Alexander Illarionov, Ólafur Skúli Indriðason, Runólfur Pálsson.

Bakgrunnur:

Nýrnasteinar eru algengir meðal Vesturlandabúa og þrátt fyrir miklar framfarir á sviði inngripa til að fjarlægja þá, þjást margir sjúklingar af endurteknum steinaköstum. Í tilviki einstaklinga sem fá nýrnasteina endurtekið hefur verið lögð aukin áhersla á greiningu undirliggjandi áhættuþátta og fyrirbyggjandi meðferð. Í þeim tilgangi var sett á fót sérstök Nýrnasteinagöngudeild á Landspítala síðla árs 2005 þar sem boðið var upp á mat á mögulegum áhættuþáttum. Árið 2011 var gerð rannsókn á tíðni efnaskiptaáhættuþátta nýrnasteinamyndunar meðal sjúklinga sem leitað höfðu á göngudeildina á tímabilinu 2006-2010.

Tilgangur þessa verkefnis er að kanna tíðni efnaskiptaáhættuþátta og samsetningu nýrnasteina meðal sjúklinga er leituðu á Nýrnasteinagöngudeildina á árunum 2011-2018 og bera niðurstöðurnar saman við fyrri rannsókn. Jafnframt er fyrirhugað að afla niðurstaðna hliðstæðra þvagrannsóknna á Landspítala og á Rannsóknarstofunum í Glæsibæ og Mjódd fyrir sjúklinga sem ekki hafa leitað á Nýrnasteinagöngudeildina og kanna þannig heildarumfang rannsókna vegna endurtekinna nýrnasteina á Íslandi á tímabilinu 2006-2019.

Rannsóknarspurning:

Hver er tíðni efnaskiptaáhættuþátta og tegund steina meðal sjúklinga sem mynda nýrnasteina endurtekið?

Helstu aðferðir:

Um er að ræða afturvirka rannsókn á sjúklingum sem gengist hafa undir mat á orsök og áhættuþáttum nýrnasteinasjúkdóms á tímabilinu 1. janúar 2011 til 31. desember 2019, og að hluta til einnig á tímabilinu 2006 til 2010. Gagna verður aflað úr rafrænu sjúkraskrárkerfi Landspítala og upplýsingakerfum Rannsóknarstofanna í Glæsibæ og Mjódd. Sjúklingarnir hafa flestir gengist undir blóðrannsóknir og safnað sólarhringsþvagi til efnaskiptarannsókna í tvígang. Greining á samsetningu steina liggur fyrir hjá mörgum þeirra. Notast verður við aðferðir lýsandi tölfræði til að meta tíðni mismunandi áhættuþátta og verða bornir saman hópar sem m.a. byggja á kyni og aldri. Nemandinn mun afla gagna úr sjúkraskrá og fá þjálfun í að nota forritin Excel og Stata við gagnavinnslu og tölfræðilega útreikninga. Gert er ráð fyrir að fjöldi sjúklinga verði á bilinu 400-500 og fjöldi þvagsýna þar af leiðandi 800-1000.

Spítalablóðsýkingar á Landspítala á árunum 2007-2016
Valgerður Bjarnadóttir
Leiðbeinendur verkefnis eru Már Kristjánsson og Ólafur Guðlaugsson

Bakgrunnur

Þekkingu á spítalablóðsýkingum á Íslandi er ábótavant. Upplýsingar um sýkingarvalda, ónæmi, áhættuþætti og viðbrögð starfsfólks eru mikilvægar svo hægt sé að kortleggja þá þætti sem stuðla að spítalablóðsýkingum og draga úr tíðni og alvarleika spítalablóðsýkinga á LSH. Markmið rannsóknarinnar er að kanna nýgengi spítalablóðsýkinga (e. Nosocomial bloodstream infections) á LSH, sýkingavalda, ónæmi, árangur meðferðar og afdrif sjúklinga.

Aðferðir

Rannsóknin er aftursýn og nær til tímabilsins 2007-2016. Þátttakendur eru sjúklingar sem greindust með jákvæðar blóðræktanir 48 klst eftir innlögn eða síðar. Kennitölum þeirra verður safnað saman og aðgangur fenginn að sjúkraskrárum þeirra og gagnagrunni rannsóknadeilda LSH. Safnað verður upplýsingum um aldur, kyn, birtingarmynd, undirliggjandi sjúkdóma, sýkingarvalda, lyfjaval, lyfjanæmi, tímalengd meðferðar, viðbragðstíma frá jákvæðum niðurstöðum blóðræktunar, íhluti og framvindu. Samanburður á milli ára og deilda innan spítalans verður gerður. Einnig verða þættir eins og samráð við smitsjúkdómalækna, fylgni við klínískar leiðbeiningar og staða deilda innan LSH bornar saman auk staða LSH samanborið við spítala annara landa skoðaðir.

Niðurstöður og Ályktanir

Vinnsla gagna stendur enn yfir og er skammt á veg komin. Niðurstöður frá fyrri helmingi tímabils sýna fram á nýgengi 0,68 spítalablóðsýkingar fyrir hverja 1000 innlagnardaga eða 52 spítalablóðsýkingar fyrir hverjar 10.000 innlagnir. Rétt um helmingur, 51%, voru orsakaðar af gram jákvæðum bakteríum en 37% af gram neikvæðum, auk 11% vegna sveppa. 17,6% sjúklinga voru neutropeniskir við greiningu. Að jafnaði liðu 24 dagar frá innlögn fram að greiningu spítalablóðsýkingar. Nýgengi spítalablóðsýkinga var hæst á gjörgæsludeild og blóðmeina/krabbameinsdeildum.

Gert er ráð fyrir að nýta megi niðurstöðurnar til að bæta greiningu og meðferð blóðsýkinga á LSH með því að skoða þá þætti sem betur mættu fara.

Mýlildi í hjartavef – rannsókn í íslensku þýði

Fríður Finna Sigurðardóttir

Bakgrunnur:

Mýlildi orsakast af upphleðslu afmyndaðra próteina í vefjum og líffærum, m.a. utanfrumuefni hjartavefs þar sem það veldur ýmsum truflunum á byggingu og starfsemi. Erlendar rannsóknir benda til að ógreint ATTR-mýlildi sé undirliggjandi orsök hjá allt að 13% sjúklinga með hjartabilun og 16% sjúklinga með aðgerðarkrefjandi Aortu stenosu. Á sama tíma er talið að 50-70% sjúklinga með AL-mýlildi séu með einhvern sjúkdóm í hjarta. Engar rannsóknir eru til um þetta efni í íslensku þýði og er markmið okkar að kanna algengi sjúkdómsins í hjartavef, birtingarmyndir og horfur þessara sjúklinga.

Aðferðir:

Rannsóknin er gagnagrunnsrannsókn með samþykki vísindasiðanefndar, unnin úr gagnagrunni LSH. Sjúkraskrár einstaklinga sem greindust með mýlildi (E85,0+-E85,9+) á árunum 2006-2015 voru skoðaðar. Út frá fyrirliggjandi gögnum er reynt að greina hvort áhrifa á hjartavef gæti, sem ekki útskýrast af öðrum sjúkdómum. Einnig eru algengi sjúkdómanna og horfur sjúklinga skoðaðar.

Niðurstöður:

33 sjúklingar fengu mýlildisgreiningu á þessu tímabili, 17 karlar og 16 konur. Það er tæplega 1 af hverjum 10 þúsund Íslendingum, með þeim fyrirvara að þetta eru eingöngu sjúklingar sem tengjast LSH. Meðallíftími eftir greiningu var 1750 dagar.

Af 33 sjúklingum voru 22 (67%) með hjartabilunargreiningu, þar af 16 einnig með greiningu hjartamýlildis. 18 manns (55%) voru skráðir sem hafandi mýlildi í hjartavef, en einungis tveir af þeim voru ekki með hjartabilun. Af þessum 18 sjúklingum voru eingöngu 3 tilfelli staðfest með sýni, aðrir metnir með ómun, segulómun og klíník.

Alls voru um 70% mýlildissjúklinganna með einhverja hjartagreiningu með þekkt tengsl við mýlildi.

Ályktanir:

Tölfræðilegri úrvinnslu er ekki lokið og því ekki hægt að draga ályktanir af niðurstöðum. Fyrstu niðurstöður benda þó til að sjúkdómur í hjarta hafi verið vangreindur en að birtingarmyndir sjúkdómsins séu líkar því sem gerist annars staðar. Með bættri tækni og aukinni meðvitund gefast aukin tækifæri til rétttrar greiningar og betri meðferðar.

Spálíkan fyrir dauða innan 30 daga eftir skurðaðgerðir framkvæmdar í Landspítala Háskólasjúkrahúsi

Elías Eypórssson¹, Martin Ingi Sigurðsson ^{1,2}

¹ Landspítali Háskólasjúkrahús, ²Læknadeild Háskóla Íslands

Inngangur: Öllum læknisfræðilegum inngripum fylgir áhætta. Fýsileiki skurðaðgerðar sem meðferðarúrræði byggir á jafnvægi milli ávinnings og áhættu. Líkan sem spáir fyrir dauða innan 30 daga eftir aðgerð út frá algengum klínískum breytum sem auðvelt er að nálgast fyrir aðgerðadag, myndi nýtast sem innlegg í slíka ákvarðanatöku.

Efniviður og aðferðir: Gagnagrunnur um allar skurðaðgerðir framkvæmdar á Landspítala Háskólasjúkrahúsi (LSH) 2005-2015 hefur verið byggður sem hluti af áframhaldandi rannsóknarvinnu á sviði perioperative medicine. Hann hefur verið samkeyrður við lýðgrundaða gagnagrunna, og inniheldur m.a. upplýsingar um fæðingar- og dánardægur frá Þjóðskrá, lyfjanotkun úr Lyfjagagnagrunni og greiningar, blóðrannsóknir og gögn úr hjartalínuritum frá gagnagrunnum LSH og heilsugæslunnar. Þessi grunnur var nýttur til að skapa spálíkan. Algengar klínískar breytur voru forvaldar. Brottfallsgildi voru metin stigskiptri klösun og leiðrétt með óstikuðum endurteknum tilreikninum. Tvíkostaaðhvarfsgreining var framkvæmd og allar samfelldar breytur metnar með bundu þriðja-stigs hermifalli. Spáhæfni var metin gröfum og samantektarstærðum.

Niðurstöður: Gagnagrunnurinn innihélt upplýsingar um 84,014 aðgerðir á 56,001 einstaklingum, og 1,146 dauðsföll urðu á fyrstu 30 dögum eftir aðgerð. Fyrir hverja aðgerð voru að miðgildi 5 brotfallsgildi (fjórðungsmörk 3-8) af 15 forvöldum breytum. Sterkt mynstur mátti greina dreifingu brotfallsgilda milli breyta með klösunaraðferð. Spáhæfni tvíkostalíkansins á 30 daga dánarlíkendum var ásættanleg, bæði með tilreikningum á brotfallsgildum (Brier stig 0.012, Somers' Dxy 0.882) og án (Brier stig 0.01, Somers' Dxy 0.893).

Ályktun: Nýta má klíníska gagnagrunna til að skapa reiknilíkön sem aðstoða við klíníska ákvörðunartöku. Vanda þarf til verka til þess að slík reiknilíkön séu nothæf.

Erfðafræði arfbundinnar kólesterólhækkunar á Íslandi

Eyþór Björnsson^{1,2,3}, Guðmundur Þorgeirsson^{1,3}, Karl Andersen^{1,2}, Daníel F. Guðbjartsson^{2,3}, Hilma Hólm³, Unnur Þorsteinsdóttir^{2,3}, Patrick Sulem³, Kári Stefánsson^{2,3}

¹Landspítali, ²Háskóli Íslands, ³Íslensk erfðagreining

Bakgrunnur

Arfbundin kólesterólhækkun (e. familial hypercholesterolemia, FH) er erfðasjúkdómur sem einkennist af mikilli hækkun á þéttni LDL-kólesteróls í blóði sem leiðir til snemmkomins kransæðasjúkdóms. Stökkbreytingar í þremur genum valda FH: *LDLR*, *APOB* og *PCSK9*. Áætlað hefur verið að 1 af hverjum 500 einstaklingum hafi FH en nýlegar rannsóknir benda til þess að algengið geti verið tvöfalt hærra. Markmið þessarar rannsóknar var að varpa ljósi á algengi og heilsufarslegar afleiðingar FH á Íslandi með því að rannsaka FH stökkbreytingar meðal 166 þúsund Íslendinga.

Aðferðir

Skimað var fyrir þekktum FH stökkbreytingum meðal 166 þúsund Íslendinga sem höfðu verið arfgerðargreindir, þar af höfðu 50 þúsund verið raðgreindir. Víðtækar svipgerðarupplýsingar í gagnagrunni Íslenskrar erfðagreiningar voru notaðar til þess að rannsaka tengsl FH við mæligildi í blóði, notkun blóðfitulækkandi lyfja og áhættu á sjúkdómum.

Niðurstöður

Við fundum 20 stökkbreytingar sem valda FH á Íslandi. Samanlagt algengi þeirra var 0.12% eða 1 af hverjum 840. Einstaklingar með FH stökkbreytingu ($n=199$) voru að meðaltali með mun hærra LDL-kólesteról í blóði (leiðréttur munur, $+2,88$ mmól/l; $P<0,0001$) og fimmfalt líklegri til að hafa fengið snemmkominn kransæðasjúkdóm (OR, 5,14; $P<0,0001$). Arfberar FH stökkbreytinga voru að meðaltali 8,4 árum yngri við greiningu kransæðasjúkdóms ($P<0,0001$) og lifðu að jafnaði skemur ($P<0,0066$) en þeir sem ekki bera FH stökkbreytingar. Þrír af hverjum fjórum arfberum höfðu fengið ávísað statínunum á tímabilinu 2003-2018 en aðeins um helmingur fengið statín af háum styrkleika. Aðeins 1 af hverjum tíu náði markmiði um LDL-kólesteról lægra en 2,5 mmól/l (klín. leiðbeiningar frá 2011) og enginn lægra en 1,8 mmól/l (klín. leiðbeiningar frá 2019) við síðustu blóðfitumælingu.

Ályktanir

Arfbundin kólesterólhækkun er vangreindur og undirmeðhöndlaður sjúkdómur á Íslandi. Algengi hans kann að vera lægra á Íslandi en víða í Evrópu sem gæti útskýrst af landfræðilegri einangrun og erfðafræðilegri einsleitni þjóðarinnar.

Áhrif TNF-alfa hemla á sýklalyfjanothkunsjúklingameðiktsýki

Aron H Björnsson¹, Ólafur Pálsson^{2,3}, Már Kristjánsson¹, Petur S Gunnarsson^{4,5}, Gerdur Grondal^{1,3}, Bjorn Gudbjornsson^{3,6}, Thorvardur J Love^{6,7} fyrir hönd ICEBIO.

¹Lyflækningasvið, Landspítali

²Department of Clinical Sciences Lund, Rheumatology, Lund University and Skåne University Hospital, Lund, Sweden

³Rannsóknarstofa í gigtarsjúkdómum, Landspítali

⁴Lyfjafræðideild, Háskóli Íslands

⁵Sjúkrahúsapotek, Landspítali

⁶Læknadeild, Háskóli Íslands

⁷Vísindadeild, Landspítali

Bakgrunnur: Alvarlegar sýkingar sem krefjast innlagnar á sjúkrahús eru þekkt aukaverkun TNF-hemla. Takmarkaðar upplýsingar eru til um sýkingar sem með höndlaðar eru utan sjúkrahúsa.

Aðferðir: Gögnum um 366 einstaklinga með iktsýki sem hófu líftæknilyfjameðferð á árunum 2005-2015 var safnað úr ICEBIO. Úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis var afgreiðslum allra sýkingalyfja, sem tekin eru um munn, safnað frá því tveimur árum áður en meðferð hófst og þar til tveimur árum eftir. Fyrir hvern sjúkling voru valin fimm viðmið úr þjóðskrá, af sama kyni og aldursári, og safnað var öllum afgreiddum sýkingalyfjum yfir sama fjögurra ára tímabil. Sýkingalyfjanothkun verður skoðuð út frá fyrirfram skilgreindum dagskömmtum, fjölda ávísana og tegund sýkingalyfja.

Niðurstöður: Sjúklingahópurinn fékk allt að tvöfalt fleiri lyfjaávisanir en viðmið fyrir meðferð með TNF-hemil (2.9 vs 1.6 ; $p<0.001$). Eftir að meðferð hófst jókst meðalfjöldi lyfseðla hjá sjúklingahópnum úr 2.9 í 3.6 ($p<0.001$); sýklalyf úr 2.6 í 3.2 ($p<0.001$), veirulyf úr 0.06 í 0.15 ($p<0.001$) og sveppalyf úr 0.16 í 0.25 ($p<0.05$). Fjöldi dagskammta sýklalyfja var óbreyttur, (33.4 til 34.7, $p>0.1$) en fjöldi dagskammta sveppa- og veirulyfja eftir meðferð TNF-hemils jókst ($p>0.5$). Engin tengsl fundust á milli fjölda lyfseðla og aldurs, líkamsstuðuls, reykinga og DAS28-CRP. Hinsvegar fengu sjúklingar með HAQ stig yfir 2.0 marktækt fleiri lyfseðla eftir upphaf TNF-meðferðar (3.1 vs 5.7; $p<0.001$).

Ályktanir: Sjúklingar með iktsýki nota marktækt meira af sýkingalyfjum en viðmið á tveggja ára tímabilinu fyrir meðferð með TNF-hemil. Eftir að meðferð hefst, eykst sýkingalyfjanothkun sjúklingahópsins áfram út tveggja ára tímabilið. Þetta er í mótsögn við rannsóknir á sjúkrahúsinnlögnum vegna sýkinga, sem hafa sýnt að innlagnatíðnin er hæst á fyrsta ári meðferðar en minnkar svo með lengd TNF-meðferðar. Hátt HAQ-skor í upphafi TNF-meðferðar er tengt aukinni notkun á sýkingalyfjum á kjölfarið á TNF-meðferð.

Frumkomið aldósterónheilkenni á Íslandi í 10 ár – nýgengi og meðferðarárangur

Hrafnhildur Gunnarsdóttir^{1,2}, Guðbjörg Jónsdóttir^{2,3}, Guðjón Birgisson⁴, Jón Guðmundsson⁵,
Helga Ágústa Sigurjónsdóttir^{1,2}

¹Lyflækningar Landspítala, ²Læknadeild Háskóla Íslands, ³Háskólasjúkrahús Iowa, BNA, ⁴Kviðarholsskurðlækningar Landspítala, ⁵Röntgenlækningar Landspítala

hrafnhildurg3@gmail.com

Bakgrunnur

Frumkomið aldósterónheilkenni (FA) er mögulega læknanleg orsök háþrýstings með hærri áhættu á hjarta- og æðaáfallum en frumkominn háþrýstingur. Árið 2007 var stöðluð FA uppvinnsla innleidd á Landspítala (LSH). Markmið rannsóknarinnar var að kanna nýgengi og meðferðarsvörun sjúklinga með ein- og tvíhliða FA greint á LSH 2007-2016.

Aðferðir

Sjúkraskrár sjúklinga ≥ 18 ára með FA greint á LSH á tímabilinu voru yfirfarnar. Skimað var með mælingu s-aldósteróns, s-reníns og 24klst. þvagútskilnaði aldósteróns. Salthleðslupróf staðfesti greiningu og nýrnahettubláæðaþræðing aðgreindi ein- og tvíhliða sjúkdóm. Einhliða hóp bauðst nýrnahettubrottnám, annars aldósterónviðtakahemlar. Notast var við tölfræðiforritið JMP 14; Wilcoxon rank-sum og Fischer exact.

Niðurstöður

Árin 2007-2016 greindust 67 sjúklingar með FA á LSH; 40 með tvíhliða sjúkdóm og 27 einhliða. Karlmennt voru 38 (57%). Miðgildi aldurs við greiningu var 56 (20-88) ár fyrir tvíhliða og 53 (28-73) ár fyrir einhliða, $p=0,17$. Við greiningu tvíhliða sjúkdóms var miðgildi slagbilsþrýstings (SBP) 160 (119-204)mmHg og einhliða 167 (104-214)mmHg, $p=0,093$. Miðgildi hlébilþrýstings (HBP) hópanna við greiningu voru 91 (64-132)mmHg og 102 (57-140)mmHg, $p=0,04$. Fimm árum eftir upphaf meðferðar var miðgildi SBP tvíhliða hópsins 145 (121-168)mmHg, marktækt lægra en við greiningu ($p=0,012$). Ekki sást marktæk lækkun á HBP hjá sama hóp. Einhliða hópurinn hafði marktæka lækkun í SBP og HBP eftir 5 ár samanborið við blóðþrýstingsgildi við greiningu, $p=0,0005$ og $p=0,011$. Miðgildi SBP einhliða hóps eftir 5 ár var 134 (117-184)mmHg og HBP 88 (69-100)mmHg. Við greiningu þurftu 15 úr tvíhliða hóp kalíumuppbót og 13 einhliða. Tveir úr hvorum hóp þurftu kalíumuppbót eftir 5 ár, $p=0,083$ (einhliða) og $p=0,0033$ (tvíhliða).

Ályktanir

Í þessari lýðgrunduðu rannsókn höfðu um 40% sjúklinganna einhliða sjúkdóm. Marktæk lækkun varð á SBP hjá báðum hópum og verulega dró úr kalíumuppbótarþörf. Um 42% sjúklinganna þarfnáðist kalíumuppbótar við greiningu sem bendir til vangreiningar FA hérlendis. Rannsóknin varpar ljósi á mikilvægi skimunar og markvissrar meðhöndlunar FA á Íslandi.

Ábendingar og aukaverkanir amiodarone á Íslandi

Páll Guðjónsson¹, Karl K. Andersen^{1,2}.

¹Landspítali háskólasjúkrahús, ²Læknadeild Háskóla Íslands.

Inngangur: Amiodarone er taktstillandi lyf til að fyrirbyggja eða fækka gáttatífsköstum þegar önnur lyf hafa brugðist. Lyfið hefur margvíslegar aukaverkanir t.d. langvarandi millivefslungabólgu, of- og vanvirkni á skjaldkirtli, hægatakt og úttaugamein. Mikilvægt er að lyfinu sé ávísað á réttum forsendum. Rannsókninni er ætlað að kanna ábendingar og eftirlit með ávísunum amiodarone á Íslandi ásamt því að meta tíðni aukaverkana þess.

Efniviður og aðferðir: Fenginn var listi úr lyfjagagnagrunni Landlæknis sem inniheldur þá 1057 Íslendinga sem fengu amiodarone ávísað árið 2014. Leitað var í sjúkraskrár að ábendingu lyfsins, upphafdagsetningu og aukaverkunum. Leitað var eftir skjaldkirtils- og lifrarprufum ásamt nýjasta EKG. Þetta var gert á Landspítala Háskólasjúkrahúsi, Læknasetrinu og Hjartamiðstöðinni. Til að uppfylla kröfur um eftirlit þurftu einstaklingar að hafa skjaldkirtils- og lifrarprufur ásamt hjartalínuriti 6 mán á undan 1. feb 2018. Þeir sem létust á tímabilinu eða hættu á lyfinu fyrir þennan tíma voru útilokaðir frá rannsókninni.

Fyrstu niðurstöður: Búið er að safna gögnum hjá 550 einstaklingum. Aukaverkanir voru eftirfarandi: Vanstarfsemi skjaldkirtils 21%, ofvirkni á skjaldkirtli 10%, 1-3 % langvarandi millivefslungnabólga, 1,6% úttaugamein og 0,8% skorpulifur. Alls fengu 69(14%) gangráð eftir að þeir byrjuðu á lyfinu. Algengasta ábending er gáttatíf, þar á eftir sleglahraðtaktur, sleglatíf, hjartastopp.

Við mat á eftirliti voru 220 manns á lífi og ennþá á lyfinu. 122 (55%) uppfylltu skilyrðin um eftirlit. Nánar tiltekið áttu 146 (66%) rit innan 6 mánaða, 103 (53,2%) TSH mælingu og 105 (52%) lifrarprufur. Hjá 40 (18%) var öllum atriðum ábótavant, 39 (17,7%) vantaði TSH og lifrarprufur, 11 (5,0%) rit og lifrarprufur en 8 (3,6%) rit og TSH mælingu.

Ályktanir: Gáttatíf er algengasta ábending amiodarone á Íslandi. Eftirliti með amiodarone er ábótavant á Íslandi. Skjaldkirtilstengdar aukaverkanir eru algengari en búist hafði verið við. Aðrar aukaverkanireru sambærilegar við samanburðarlönd.

Góð lifun íslenskra kvenna eftir bráða kransæðastíflu

Helga Rún Garðarsdóttir¹, Martin I. Sigurðsson^{3,4}, Karl K. Andersen^{2,4}, Ingibjörg J. Guðmundsdóttir^{2,4}

¹Almenn lyflækningadeild, ²Hjartadeild og ³Gjörgæslu- og svæfingardeild, Landspítali háskólasjúkrahús, ⁴Læknadeild, Háskóli Íslands.

Bakrunnur: Dánartíðni af völdum kransæðasjúkdóms hefur lækkað umtalsvert á síðustu áratugum en þó minna hjá konum en körlum. Niðurstöður fyrri rannsókna benda til að þennan mun megi að hluta rekja til þess að konur fái síður meðferð samkvæmt alþjóðlegum leiðbeiningum. Því var tilgangur rannsóknarinnar var að skoða áhrif kyns á meðferð og lifun eftir bráða kransæðastíflu.

Aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra sjúklinga sem fóru í kransæðaþræðingu vegna STEMI (2008-2018) og NSTEMI (2013-2018) og höfðu marktækar þrengingar í kransæðum. Rannsóknargögn voru fengin úr SCAAR gagnagrunni og sjúkraskrá og upplýsingar um dánardag fengust frá Hagstofu Íslands. Aðferð Kaplan-Meier var notuð til að til að reikna heildarlifun og forspárþættir lifunar voru metnir með aðhvarfsgreiningu Cox. Umfram dánartíðni vegna bráðrar kransæðastíflu var metin með því að bera saman lifun sjúklinganna við áætlaða lifun Íslendinga af sama aldri og kyni í 30 daga tímabilum.

Niðurstöður: Á rannsóknartímabilinu voru 1345 með STEMI (24% konur) og 1249 með NSTEMI (24% konur). Konur voru eldri, bæði hjá STEMI-hópnum (meðalaldur: 71±11 vs. 67±12) og NSTEMI-hópnum (69±13 vs. 62±12), og þær höfðu sjaldnar fyrri sögu um kransæðasjúkdóm. Það var enginn kynjamunur á útbreiðslu kransæðasjúkdómsins eða meðferð. Þrátt fyrir að lifun kvenna eftir STEMI hafi verið síðri en karla, var kvenkyn ekki sjálfstæður forspárþáttur fyrir verri lifun. Lifun eftir NSTEMI var sambærileg milli kynja og reyndist kvenkyn vera verndandi forspárþáttur lifunar. Það var umfram dánartíðni hjá báðum kynjum fyrstu 30 dagana eftir STEMI og NSTEMI borið saman við áætlaða lifun Íslendinga en síðan var dánartíðnin svipuð.

Ályktanir: Þessi rannsókn bendir til að konur og karlar á Íslandi fái sambærilega meðferð við bráðri kransæðastíflu. Horfur eftir NSTEMI eru betri fyrir konur en hærri dánartíðni fyrir konur eftir STEMI mætti að hluta rekja til hærri aldurs þeirra þar sem kvenkyn var ekki sjálfstæður forspárþáttur fyrir lifun.