

Desmoid-æxli í brjóstvegg – mikilvæg mismunagreining við illkynja mein

Sjúkratilfelli

Ágrip

Desmoid-æxli eru sjaldgæf æxli sem eiga uppruna sinn í mjúkvefjum. Þau eru flokkuð sem góðkynja æxli þar sem þau sá sér ekki með meinvörpum. Engu að síður geta þau vaxið ífarandi, líkt og sum illkynja mjúkvefjaæxli og valda þá oft svipuðum staðbundnum einkennum. Að auki er vefjafraðilegt útlit desmoid-æxla oft áþekkt útliti sumra sarkmeina og því erfitt að greina þar á milli við smásjárskoðun. Hér er lýst sextugri konu sem gengist hafði undir brotnám á vinstra brjósti fjórum árum áður vegna staðbundins brjóstakrabbameins. Við eftirlit þreifadist fyrirferð við neðanvert hægra brjóst. Fyrirferðin óx hratt á nokkrum vikum og olli staðbundnum eymslum. Upphaflega var talið að um meinvarp frá fyrra brjóstakrabbameini væri að ræða. Opín sýnistaka leiddi í ljós desmoid-æxli. Æxlið var fjarlægt með skurðaðgerð þar sem hluti hægri brjóstveggjar var fjarlægður og gatinu lokað með Goretex®-bót. Hálfu ári frá aðgerð er sjúklingur einkennalaus og engin merki um endurtekinn æxlisvöxt.

Sjúkratilfelli

Sextug kona greindist með fyrirferð framan á hægri hluta brjóstveggjar. Fjórum árum áður hafði hún gengist undir vinstra brjóstnám (mastectomy)



Mynd 1. Tölvusneiðmynd sýnir fyrirferðina framan á brjóstveggnum hægra megin. Fyrirferðin er þétt og nær að 5. og 6. rífi og neðri hluta brjóstbeins.

vegna brjóstakrabbameins (adenocarcinoma, TNM-stig T2N0M0). Að öðru leyti var hún hraust. Í fyrstu var talið að um meinvarp frá brjóstakrabbameini væri að ræða, enda hafði sjúklingurinn tekið eftir umtalsverðri stækkun á æxlinu á tveggja mánaða tímabili. Æxlið þreifadist greinilega við skoðun og tölvusneiðmynd sýndi þetta fyrirferð í

Sæmundur J.
Oddsson^{1,4}
LÆKNANEMI

Höskuldur
Kristvinsson²
SKURÐLÆKNIR

Jón Gunnlaugur
Jónasson^{3,4}
MEINAFRÆÐINGUR

Bjarni Torfason^{1,4}
HJARTA- OG
LUNGNASKURÐLÆKNIR

Tómas
Guðbjartsson^{1,4}
HJARTA- OG
LUNGNASKURÐLÆKNIR

¹Hjarta- og lungnaskurðeild
Landspítala, ²almenn skurð-
eild Landspítala, ³rann-
sóknastofa HÍ í meinafræði á
Landspítala, ⁴læknadeild HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
hjarta- og lungnaskurðeild
Landspítala Hringbraut, 101
Reykjavík.
tomasgud@landspitali.is

Lykilorð: desmoid-æxli,
brjóstveggæxli, skurðaðgerð,
sjúkratilfelli.

ENGLISH SUMMARY

Oddsson SJ, Kristvinsson H, Jónasson JG, Torfason B, Guðbjartsson T

Desmoid tumor of chest wall – an important differential diagnosis to malignancies

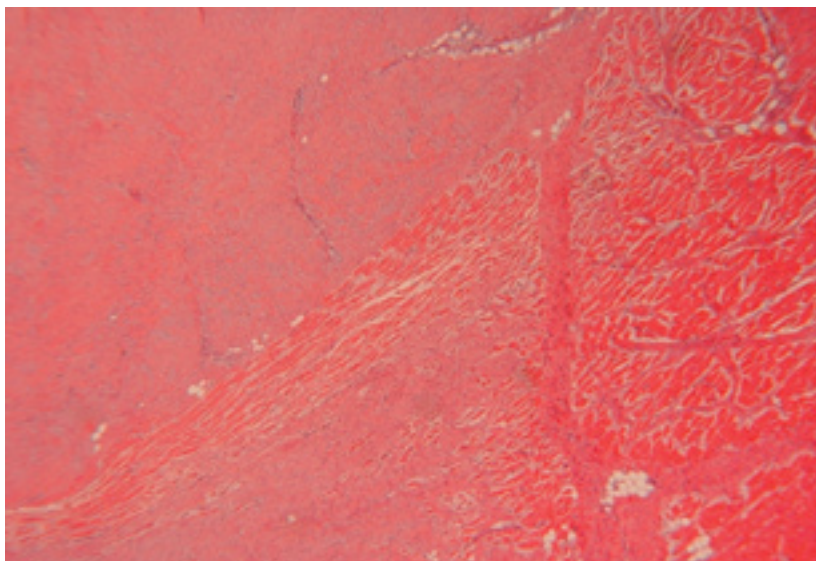
Læknablaðið 2006; 92:777-80

Desmoid tumors are rare solid tumors that arise from musculoaponeurotic tissues. They are classified as benign as they do not metastasize. Desmoid tumors can, however, exhibit rapid local growth and clinically they can mimic sarcomas. Their histological appearance can also resemble some malignant neoplasms such as low grade sarcomas, rendering the differential diagnosis difficult. The present report describes a 60-year-old woman with a history of left mastectomy, performed for a lymph node negative adenocarcinoma. At follow-up 4 years later, a solid nodule was palpated below the right breast. The tumor increased in size over several weeks

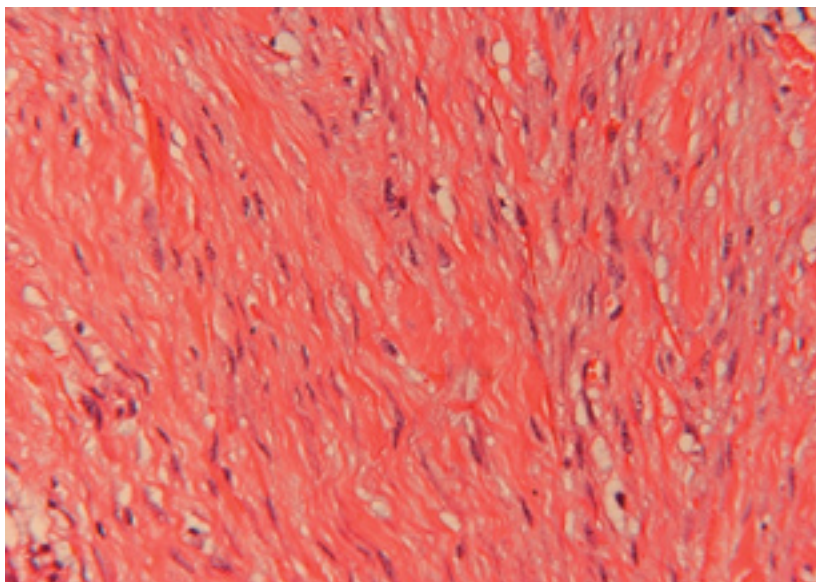
and caused local radiating chest pain. Clinically a breast cancer metastasis was suspected. Open biopsy revealed a desmoid tumor. The tumor was resected together with a part of the anterior hemithorax, and the defect in the chest wall covered with a Goretex® -patch. Six months postoperatively, the patient is doing well with no signs of locally recurrent disease.

Keywords: Desmoid tumor, chest wall, resection, surgery, case report.

Correspondance: Tómas Guðbjartsson,
tomasgud@landspitali.is



Mynd 2. Æxlið vex inn í millirifjavöðvann.



Mynd 3. Spólulaga frumur með aflanga kjarna og ógreinilegt umfrymi eru einkennandi fyrir desmoid-æxli. Taldar vera eins konar millistig milli bandvefsmyndandi frumna og sléttvöðvafrumna.

framanverðum brjóstveggnum sem teygði sig inn í neðanvert bringubein (mynd 1).

Ekki fundust önnur æxli við myndrannsóknir, hvorki í brjóstholi né kvið. Ákveðið var að taka finnálarsýni úr fyrirferðinni og vaknaði strax grunur um desmoid-æxli við smásjárskoðun. Hins vegar var ekki hægt að útiloka illkynja vöxt. Því var framkvæmd opin sýnataka og greining á desmoid-æxli staðfest (myndir 2 og 3).

Æxlið var fjarlægt með opinni skurðaðgerð þar sem hluti af þremur rifjum og bringubeini auk mjúkvefja í kring voru fjarlægðir (mynd 4). Æxlið var áberandi hart viðkomu. Við vefjarannsókn var greint desmoid æxli, einnig stundum nefnd hrattvaxandi fibromatosis. Gati á brjóstvegg var síðan lokað með Goretex®-bót (mynd 5). Bati eftir aðgerð var góður og var sjúklingurinn útskrifaður

fimm dögum eftir aðgerð. Sjúklingur er nú alveg einkennalaus hálfu ári eftir aðgerð og skurður vel gróinn (mynd 6).

Umræða

Desmoid-æxli eru mjög sjaldgæf og samkvæmt erlendum rannsóknum greinast um tvö til fjögur tilfelli árlega á hverja milljón íbúa (1). Oftast eiga desmoid-æxli uppruna sinn að rekja til vöðva og vöðvafestinga en vefjafræðilega eru þau gerð úr bandvefsmyndandi frumum (fibroblasts) sem skipta sér ört (1, 2). Desmoid-æxli geta orðið mjög stór en þau vaxa staðbundið og sá sér ekki til annarra líffæra. Orsakir þessara æxla eru ekki þekktar en lýst hefur verið hærrí tíðni af þrístæðu á litningum 8 og 20 auk annarra stökkbreytinga (3). Ekki hefur tekist að sýna fram á erfðir sem sérstakan áhættuþátt fyrir desmoid-æxlum. Auk þess hefur ekki enn tekist að skýra hvers vegna konur greinast fimm sinnum oftast með þessi æxli en karlar (4). Athyglisvert er að 4-10% sjúklinga með ættgengan æxlissjúkdóm í ristli, svonefndan familial adenomatous polyposis (FAP), greinast með desmoid-æxli og nefnist ástandið þá Gardner's heilkenni (5, 6). Desmoid-æxli í mjúkvefjum geta verið dánarorsök allt að 11% sjúklinga með slíkt heilkenni (7), og þá vegna ífarandi vaxtar í nálæg líffæri.

Desmoid-æxlum er skipt í þrjá flokka eftir staðsetningu; utan á kviðvegg, inni í kvið og utan kviðar/kviðveggjar. Tíðni æxla á kviðvegg og utan kviðar er svipuð en æxli inni í kvið eru eingöngu um 10% tilfella. Af meinum sem greinast utan kviðar eru æxli í brjóstvegg algengust (8, 9). Einkenni desmoid-æxla eru afar breytileg eftir staðsetningu og vaxtarhraða. Líkt og í tilfellinu sem hér er lýst veldur æxlið oft staðbundnum verkjum. Fyrirferðin er oft hörð viðkomu og getur stækkað ört eins og sást í ofangreindu tilfelli. Vöxtur þessara æxla getur þó verið hægari og oft greinast þau sem fyrirferð án verkja, sérstaklega utan kviðar. Í slíkum tilvikum geta þau valdið ósértækum einkennum eins og hægðatregðu vegna þrýstings á ristil (10, 11), þó einnig séu dæmi um tilvik þar sem desmoid-æxli hafa rofið gat á görn og greinst þannig (12).

Vegna þess hversu desmoid-æxli eru sjaldgæf liggur rétt greining oft ekki fyrir áður en til aðgerðar kemur, eða í allt að 50% tilfella samkvæmt bandarískri rannsókn (13). Grunur leikur gjarnan á að um illkynja æxli sé að ræða, enda vaxa æxlin ífarandi og geta stækkað hratt. Stundum er erfitt að greina desmoid-æxli frá vissum undirtegundum sarkmeina, sérstaklega trefjasarkmeini (fibrosarcoma). Vefjafræðileg aðgreining fæst með rannsókn á vefjasýni þar sem frumur úr desmoid-

æxlum innihalda færri frumuskiptingar auk þess sem drep er sjaldgæft.

Mismunagreiningar vegna fyrirferðar á brjóstvegg eru margar. Algengastar eru ýmiss konar góðkynja fyrirferðir, til dæmis fituvefsæxli (lipoma) og brjóstklíkur ofvöxtur í beini (osteochondroma). Helstu illkynja fyrirferðir sem koma til greina eru fyrrnefnt trefjasarkmein (fibrosarcoma) og brjóstæxli (chondrosarcoma) (14).

Meðferð desmoid-æxla er fólgin í skurðaðgerð en ekki hefur tekist að sýna fram á að lyfjameðferð gagnist við meðferð (15). Áhersla er lögð á að ná hreinum skurðbrúnum við brott nám æxlisins. Mælt hefur verið með allt að 2-4 cm fríum skurðbrúnum þar sem æxlin geta sent út frá sér æxlisanga sem erfitt getur verið að sjá með berum augum (13, 16). Ef skurðbrúnir eru knappari er talin hætta á að æxlið taki sig upp aftur, en slíku er lýst í allt að helmingi tilfella séu skurðbrúnir ekki fríar (16). Þetta hefur áhrif á horfur sjúklinga og hefur verið sýnt fram á að sjúklingar með endurtekið æxli hafa umtalsvert verri 10 ára lífshorfur en þeir sem ekki greinast með endurtekningu (17). Í völdum tilvikum kemur til greina að beita geislameðferð samhliða skurðaðgerð (17). Slíkt er þó aðeins gert í undantekningartilfellum, til dæmis þar sem erfitt er um vik að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð.

Lokaorð

Rétt greining desmoid-æxla er mikilvæg í ljósi þess að meinið má lækna með skurðaðgerð. Þetta á einnig við um desmoid-æxli í brjóstvegg. Þar hefur hefðbundin krabbameinslyfjameðferð litlu sem engu hlutverki að gegna öfugt við sum meinvörp í brjóstvegg sem oft geta svarað slíkri meðferð. Til þess að staðfesta greininguna er mikilvægt að ná sýni frá æxlinu. Þetta átti við í ofangreindu sjúkratilfelli en æxlið var upphaflega talið vera meinvarp frá brjóstakrabbameini.

Þakkir

Þakkir fær Helgi J. Ísaksson, sérfræðingur á rannsóknastofu Landspítala í meinafræði fyrir gerð smásjármynd.

Heimildir

1. Shields J, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 701-6.
2. Lopez R, Kemalyan N, Moseley HS, Dennis D, Vetto RM. Problems in diagnosis and management of desmoid tumors. *Am J Surg* 1990; 159: 450-53.
3. Bridge JA, Swarts SJ, Buresh C, Nelson M, Degenhardt JM,



Mynd 4. Æxlið var fjarlægt ásamt hluta brjóstveggjarins, þar með talið hluta af þremur rifjum og nálægri millirifjavöðva. Neðsti hluti brjóstbeins var einnig fjarlægður. Skurðbrúnir voru hafðar að minnsta kosti 2 cm frá bersæju æxlinu.



Mynd 5. Til að loka gatinu var notast við Goretex® - bót (7x7 cm) og Prolene® - saum. Bótin styrkir brjóstvegginn og kemur í veg fyrir að lunga og hjarta skaðist vegna núningis við rifjaendana.



Mynd 6. Sex mánuðum eftir aðgerð er skurðurinn fullgróinn og sjúklingur einkennalaus með fulla hreyfigetu.

- Spanier S, et al. Trisomies 8 and 20 characterize a subgroup of benign fibrous lesions arising in both soft tissue and bone. *Am J Pathol* 1999; 154: 729-33.
4. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, et al. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol*. 2006; 57: 5-15
5. Clark SK, Neale KF, Langrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 11: 157.
6. Heiskanen I, Jarvinen H. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 157.
7. Arvantis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639.
8. Anthony T, Rodrigues-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Desmoid tumors. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 369-77.
9. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome: new aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1981; 151: 230-7.
10. Mazeh H, Nissan A, Simanovsky N, Hiller N. Desmoid tumor causing duodenal obstruction. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 288-9.

11. Sagar PM, Moslein G, Dozois. Management of desmoid tumours in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1350.
12. McKinnon JG, Neifeld JP, Kay S, Parker GA, Foster WC, Lawrence W. Management of desmoid tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 104-6.
13. Jalini L, Hemming D, Bhattacharya V. Intraabdominal desmoid tumour presenting with perforation. *Surgeon* 2006 4: 114-6.
14. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Chasen MH. Primary Thoracic Sarcomas. *Radiographics* 2002; 22: 621-37.
15. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravnitis G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-90.
16. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Coecchia M, Lozza L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1390-7.
17. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Turrisi AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumours. *Cancer* 2000; 88: 1517-23.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS. Heiti lyfs, lyfjaforn og pakkingastærðir:

STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg eða 60 mg hörð hylki í 28 hylkja pakkingunum. Virk innihaldsefnið í STRATTERA er atomoxetin. Hvert STRATTERA 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg eða 60 mg hylki inniheldur atomoxetin hidróklóríð sem jafngildir 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg eða 60 mg af atomoxetini. **Ábendingar:** Strattera er ætlað til meðhöndlunar á athyglisrískum með ofvirkni (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)) hjá börnum, 6 ára eða eldri og hjá unglingum sem hluti af heildameðferð. Meðferð verður að hefja af eða undir stjórn læknis með viðeigandi þekkingu og reynslu af meðhöndlun ADHD. Sjúkdómsgreining skal gerð samkvæmt DSM-IV eða ICD-10 sjúkdómsgreiningarkerfum. **Viðbótarupplýsingar um öðru notaðum lyfjum:** Heildameðferð samanstendur venjulega af sálfræðimeðferð, fræðslu og félagslegri meðferð og beinst að því að skapa stöðuleika hjá barni með afterlískenni sem einkennast af langvinni sögu um einbeitingarörugleika, athyglistruflun, tilfinningalegum óstöðugleika, hvatvis, miðlungs til alvarlegri ofvirkni, minni háttar taugfræðilegum einkennum og óeðlilegu heilalínurtti. Námshefjaleikar geta verið eðlilegir eða skertir. Lyfjameðferð er ekki nauðsynleg fyrir öll börn með þetta heilkenni og ákvörðunin um lyfjameðferð verður að vera byggð á mjög ítarlegu mati á alvarleika einkenna miðað við aldur barnsins og hversu lengi einkenni hafa varað. **Skammtar og lyfjagjöf:** Til inntöku. Strattera má taka í einum skammti að morgni, án tillits til máltíða. Sjúklingur sem þá ekki víðanandi klíniska svörum (þol eða virkni) þegar tekinn er einn Strattera skammtur á dag getur haft gagn af því að taka lyfið tvisvar á dag í jöfnum skömmtum að morgni og síðdegis eða snemma kvöldis. **Skammtar fyrir börn/unglinga upp að 70 kg:** Upphafsskammtur Strattera ætti að vera um 0,5 mg/kg á sólarhring. Upphafsskammti ætti að viðhalda að lágmarki í 7 daga áður en skammtur er hækkaður samkvæmt klínískri svörum og þoli. Ráðlagður viðhaldsskammtur er um 1,2 mg/kg/dag (háð þyngd sjúklings og hvaða styrki eikar atomoxetins eru ááanlegir). Enginn ávinningur hefur komið fram af skömmtum hærra en 1,2 mg/kg/dag. Öryggi stakra skammta yfir 1,8 mg/kg/dag og heildarskammts yfir 1,8 mg/kg/dag hefur ekki verið metið kerfisbundið. Í sumum tilfellum getur verið viðeigandi að halda meðferð áfram eftir að sjúklingur er orðinn fullorðinn. **Skammtar fyrir börn/unglinga yfir 70 kg:** Upphafsskammtur Strattera ætti að vera 40 mg á dag. Upphafsskammti ætti að viðhalda að lágmarki í 7 daga áður en hækkaður samkvæmt klínískri svörum og þoli. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 80 mg. Enginn ávinningur hefur komið fram af skömmtum hærra en 80 mg. Ráðlagður hámarkskammtur er 100 mg á dag. Öryggi stakra skammta yfir 120 mg og heildarskammts yfir 150 mg á dag hefur ekki verið metið kerfisbundið. Í sumum tilfellum getur verið viðeigandi að halda meðferð áfram eftir að sjúklingur er orðinn fullorðinn. **Viðbótarupplýsingar um öðru notaðum lyfjum:** Ekki hefur verið lýst neinum frávarfseinkennum í rannsóknum. Hættu má notkun atomoxetins snögglega ef miklar aukaverkanir koma fram; annars má minnka skammta samán samán á hæfilega löngum tíma. Áframskiðandi meðferð, eftir að sjúklingur er orðinn fullorðinn, getur verið viðeigandi þegar unglingar sem taka heilenni fram á fullorðinsáhrifa hafa haft ótvítrast gagn af meðferðinni. Hins vegar er ekki mælt með að meðferð með Strattera sé hafin hjá fullorðnu fólki. **Sérstakir sjúklingahópar:** Skert líffæringar: Hjú sjúklingum með miðlungs sterk líffæringarfermi (Child-Pugh Class B) ætti að lækka upphafsskammti í 50% af venjulegum skammti. Hjú sjúklingum með mikild skerta líffæringarfermi (Child-Pugh Class C) ætti að lækka upphafsskammti í 25% af venjulegum skammti. Skert nýrnastarfsemi: Sjúklingar með lokastig nýrnabilun voru meira útsettir fyrir atomoxetini en heilbrigðir sjúklingar (um 65% hækkan) en það var engin líffæringarfermi yfir 1 mg/kg skammt. ADHD sjúklingar með lokastig nýrnabilun eða nýrnabilun á lægri stigum mega því fá STRATTERA í venjulegum skömmtum. Atomoxetin getur aukid á háþrýsting hjá sjúklingum með lokastig nýrnásjúkdóm. Öryggi og verkur Strattera hjá börnum yngri en 6 ára hefur ekki verið metin. Því ætti ekki að gefa börnum yngri en 6 ára Strattera. Aldraðir sjúklingar: Á ekki við. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir atomoxetini eða einhverju hjálparefnum. Ekki skal nota atomoxetin með monóamín oxidasa hemli (MAO hemli). Ekki skal nota atomoxetin innan minnst tveggja vikna eftir að meðferð með MAO hemli er lokið. Meðferð með MAO hemli er lokið. Meðferð með MAO hemli skal ekki hafin innan tveggja vikna eftir að meðferð með atomoxetini er lokið. Ekki skal nota atomoxetin hjá sjúklingum með þrönghorngláklu þar sem notkun atomoxetins var tengd við aukna tíðni fjöspöstkækkunar í klínískum rannsóknum. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Hugsanleg ofnæmistilfelli: Þó sjaldgæft sé þá hefur verið tilkynnt um ofnæmistilvik hjá sjúklingum sem taka atomoxetin þar á meðal útbrot, ofsaþjög og ofsakláða. Margir sjúklingar sem taka atomoxetin verða varir við væga hækkan þess (meðaltal <10 slög á minútu) og/éða blóðþrýstingshækkan (meðaltal <5 mm Hg). Fyrir flesta sjúklinga eru þessar breytingar ekki klínískt mikilvægar. Nota skal atomoxetin með varúð hjá sjúklingum með háþrýsting, hraðtákt eða hjarta-, eða- eða heilaæðasjúkdóm. Mæla ætti pulsháða og blóðþrýsting reglulega meðan á meðferð stendur. Einnig eru dæmi um réttsstöðuglægrýsting. Notist með varúð hjá þeim sjúklingum með öll einkenni sem geta valdið lágþrýsting. Atomoxetin skal notað með varúð hjá sjúklingum með meðfætt eða áunnid langi QT eða fjölskyldusögu um QT lengingun. Meðferð með Strattera skal hætt hjá sjúklingum sem fá gulu eða niðurstöður úr blóðrannsóknum benda til lífraskaða og ekki skal hefja meðferð aftur með lyfinu. Orsáðan hefur verið lýst eiturverkunum á lífir, sem lýsa sér með hækkuðum lífransesinum og hækkuðu gallrauða með gulu. Fylgjast skal með vexti og þroska meðan á meðferð stendur með atomoxetini. Fylgjast skal með sjúklingum á langtimameðferð og ignundað að lækka skammta eða stöðva meðferð hjá sjúklingum sem vaxa ekki eða þyngjast eðlilega. Klínískar upplýsingar benda ekki til að atomoxetin hafi skaðleg áhrif á vitsmunir eða kynþroska en mægi langtíma upplýsinga er takmarkað. Því ætti að fylgjast vel með sjúklingum sem þurfa langtíma meðferð. Greint hefur verið frá sjálfsvígðingdri hegðun (sjálfsvígðingunum) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með atomoxetini. Í tvíblindum klínískum rannsóknum átti sjálfsvígðing hegðun sér stað með 0,44% tíðni hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með atomoxetini (6 af 1357 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru, eitt tilvik var sjálfsvígðingunum). Engin tilvik voru í lyfleysuhópnum (n=851). Börnin sem fundu fyrir þessu voru á aldursbilinu 7 til 12 ára. Taka skal það fram af fjöldi sjúklunga á unglingsaldri í þessum klínískum rannsóknum var lágur. Övild (aðallega árasargirni, mótþróahæðing og reiði) og geðflokt komu oft fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndlaðir með Strattera samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Fylgjast þarf vel með hvort óvild og tilfinningarlegur óstöðugleiki komi fram eða versni hjá sjúklingum sem eru að hefja meðferð við ADHD. Eins og með önnur geðlyf er ekki hægt að útiloka mjög sjaldgæfar, alvarlegar geðrænar aukaverkanir. Krampur eru hugsanleg áhætta við notkun atomoxetins. Hefja skal atomoxetin meðferð með varúð hjá sjúklingum með sögu um krampa. Ef engin önnur orsök finnst skal líhuga stöðvun á atomoxetini gjöf hjá sjúklingum sem fá krampa eða ef krampadionin eykst. Strattera er ekki ætlað til meðferðar á alvarlegum þunglyndislotum og/éða kvíða vegna niðurstáðna úr klínískum rannsóknum sem framkvæmdar voru á fullorðnum, sem sýndu ekki fram á nein áhrif samanborið við lyfleysu, og voru þar af leiðandi neikvæð. **Mililverkanir við önnur lyf og aðrar mililverkanir:** Áhrif annarra lyfa á atomoxetin: MAO hemlar: Ekki skal nota atomoxetin með MAO hemli. CYP2D6 hemlar (t.d. fluoxetin, paroxetin): Atomoxetin er aðallega umbrotið af CYP2D6 í 4-hydroxyatomoxetin. Hjú sjúklingum með mikla virkni CYP2D6 geta sérstakir hemlar á CYP2D6 aukid jafnvægis plasmabættini atomoxetins álíka mikki og sést hjá þeim sem hafa lítila CYP2D6 virkni. Í vitro rannsóknir benda til að samhliða gjöf cytókrom P450 hemla hjá sjúklingum með lítila CYP2D6 virkni aukir ekki plasmabættini atomoxetins. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta hæggar hjá þeim sjúklingum sem taka einnig CYP2D6 hemla. Salbutamol: Gefa ætti atomoxetin með varúð sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með háum skömmtum af salbutamóli í innúða, til inntöku eða í æð (eða aðra beta2 örva) vegna mögulegrar aukinnar verkur salbutamóls á hjarta og æðakerfi. Hugsanlega er aukin hættu á QT bils lengingu þegar atomoxetin er gefið með öðrum lyfjum sem valda QT lengingun (eins og sum geðrofslyf, lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III, moxifloxacin, erytromycin, metadon, mefloquin, þríhringlaga þunglyndislyf, lítíum eða cisapríd), lyfjum sem valda blóðsálta ójafnvægi (svo sem tiazíð þvagrassílyf) og lyfjum sem hamlia CYP2D6. Krampar eru hugsanleg áhætta við notkun atomoxetins. Gæta skal varúðar þegar lyf sem vítað er að lækka krampabréskuld eru notuð samhliða (svo sem þunglyndislyf, geðrofslyf, mefloquin, búprórion og tramadól). Lyf sem hafa áhrif á blóðþrýsting: Vegna hugsanlegra áhrifa á blóðþrýsting skal nota atomoxetin varlega með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á blóðþrýsting. Lyf sem hafa áhrif á noradrelin: Lyf sem hafa áhrif á noradrelin skal nota með varúð þegar gefin með atomoxetini vegna hugsanlegra samlegðar eða samverkandi áhrifa á lyfirni. Dæmi um slík lyf eru þunglyndislyf eins og imipramin, venlafaxin og mirtazapín eða lyf sem draga úr slímmyndun eins og pseudoefedrin eða fenylefrín. Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga: Lyf sem hækka sýrustig í maga (magnesium hydroxíð/alumínium hydroxíð, omeprazol) höfdu engin áhrif á aðgengi atomoxetins. Lyf sem eru mikid próteinbundið í plasma: In vitro rannsóknir (drug-displacement studies) voru framkvæmdar með atomoxetini og öðrum lyfjum sem eru mjög mikid próteinbundið í meðferðarþætti. Warfarin, acetylsalicylsyra, fenytoin eða diazepam höfdu ekki áhrif á bindingu atomoxetins við mannaalbúmin. Á svipaðan hátt hafði atomoxetin ekki áhrif á bindingu þessara efna á mannaalbúmin. Áhrif atomoxetins á önnur lyf: Cytókrom P450 ensim: Atomoxetin öll ekki klínískt marktækri hömlun eða örvun cytókrom P450 ensima, þar á meðal CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 og CYP2C9. **Meðganga og brjóstgjöf:** Engar klínískar upplýsingar eru til um notkun atomoxetins hjá þunguðum konum. Dýrannsóknir hafa ekki leitt í ljós skaðleg áhrif, hvorki bent né óbent á þungun, þroskun fósturvísis/fósturs, fæðing eða þroska eftir fæðingun. Atomoxetin á ekki að gefa þunguðum konum nema væntanlegur ávinningur réttlæti mögulega áhætta fyrir fósturið. Atomoxetin og/éða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá rottum. Ekki er vítað hvort atomoxetin skilist út í brjóstamjólk. Vegna skorts á upplýsingum skal forðast að gefa konum með barn á brjósti atomoxetin. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:** Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Atomoxetin var tengt við aukna tíðni þreytu samanborið við lyfleysu. Hjú börnum einöngun, var atomoxetin tengt við aukna tíðni svefntruðnaðar samanborið við lyfleysu. Sjúklingum skal ráðlagt að gæta varúðar þegar þeir aka bíl eða nota hættulegar vélar una þeir eru nokkuð vissir um að hæfni þeirra sé óskert vegna atomoxetins. **Aukaverkanir: Börn og unglíngar:** Kvíðaverki og minnkud matarlyst eru algengustu aukaverkanir sem hafa verið tengdar við atomoxetin. Þær komu fram hjá um 18% og 16% sjúklinga en leiddu sjáðan til þess að lyfjagjöf væri hætt (um 0,3% hættu lyfjagjöfku vegna kvíðverki og 0,0% vegna minnkunar matarlystar). Þessar aukaverkanir eru venjulega skammvinnar. Sumir sjúklingar létast snemma í meðferðinni vegna minnkunar matarlystar (að meðaltali um 0,5 kg) og voru áhrif mest við hæstu skammtana. Við langtíma meðferð þyngdustjúklingar aftur eftir þyngdartaup í upphafi. Vaxtarháð (þyngd og hæð) eftir tveggja ára meðferð er u.p.b. eðlilegur. Ögldi (9%) eða uppköst (11%) geta átt sér stað sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar. Þessi einkenni voru venjulega væg til miðlungsalvarleg og skammvinn og öllu ekki marktæku brottfalli úr meðferð (brottfallstíðni 0,5%). **Fullorðnir:** Aukaverkanir sem komu oftast fyrir hjá fullorðnum á atomoxetin meðferð voru þrá mellingarferum eða þvag- og kynferum. Kvartanir um þvagteppu eða þvagtreðu hjá fullorðnum ætti að athuga sem hugsanlega tengt atomoxetini. Engar vísindangar komu fram um annað en af lyfið sé öruggt meðan á bráða- eða langtíma meðferð stóð. **Handhafi markaðsleyfis:** Eli Lilly Danmark A/S Nybrovej 110 DK-2800 Lyngby. **Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis/ endurnýjunar markaðsleyfis:** 1. desember 2005. **Verð skv. Lyfjaverðskrá frá og með 1. ágúst 2006:** Ávisun lyfsins er bundin við sérfræðinga í geðlækningum, barnalækningum og barnageðlækningum. Ekki hefur verið tekið ákvörðun um greiðsluþátttöku Tryggingastofnunar og er lyfið því „0“ merkt. Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg og 60 mg hylki, hörð 28 stk. 9.950 kr. **Dagsetning endurskoðunar textans:** 26. apríl 2006.



Eli Lilly · Útibú á Íslandi · Brautarholti 28 · pósthólf 5285
125 Reykjavík · Sími 520 3400, fax 520 3401 · www.lilly.is

