



NAF forum



50 ER IKKE NOK

*Du trenger ikke lete
etter en bedre
boliglånsrente.*

*Legeforeningen har
gjort det for deg.*

Boligrente:

1,35 % nom.

*1,41 % eff.**

* Eff.rente 1,41 %, 2 mill., o/25 år, Totalt 2 371 063. Forutsetter at låntakere har lønnsinnteg og kort- eller regningsbetaling i Danske Bank.

Akademikerne Pluss tilbyr sammen med Danske Bank en bankavtale til alle medlemmene i Den norske legeforening og de 11 andre foreningene. Den kollektive avtalen sikrer at du kan være trygg på å alltid ha blant markedets beste betingelser.

Som kunde i Danske Bank får du personlig rådgivning tilpasset dine individuelle behov, planer og ambisjoner - nå og i fremtiden. Når og hvordan du ønsker å møte banken, er opp til deg.

Les mer på danskebank.no/legeforeningen eller ring oss på 987 05550



A⁺ | akademikerne pluss

Danske Bank



NAForum

Tidsskrift for Norsk anesthesiologisk forening

NAForum er et uavhengig tidsskrift. Meninger og holdninger avspeiler ikke nødvendigvis den offisielle holdning til styret i NAF eller Dnlf. Signerte artikler står for forfatterenes egen regning. Kopiering av artikler kan tillates etter kontakt med ansvarlig redaktør og oppgivelse av kilde.

STYRETS SAMMENSETNING

Leder	Jon Henrik Laake Rikshospitalet, Oslo Leder Norsk anesthesiologisk forening leder@nafweb.no
Kasserer	Skule Mo St Olavs Hospital, Trondheim kasserer@nafweb.no Kontakt for Utvalg for Kvalitet og Pasientsikkerhet
Sekretær	Magna Hansen Universitetsykehuset i Nord-Norge, Tromsø sekretar@nafweb.no Kontaktperson mot Anestesiutvalget
Høstmøtesekretær	Camilla Christin Bråthen Sykehuset Innlandet Divisjon Elverum-Hamar hostmote@nafweb.no Kontakt for Forskningsutvalget
Medlemssekretær	Gunhild Øverland Akershus universitetssykehus medlem@nafweb.no Kontaktperson mot Intensivutvalget
Styremedlem	Eirik Nydal Adolfsen Haukeland universitetssykehus styremedlem@nafweb.no Kontaktperson mot Smerteutvalget

Design/layout
Apriil Story
www.apriil.no

Annonser
Apriil Story
www.apriil.no
naf@apriil.no

Forsidefoto
Moria Brenner.
Foto: Bjarte Askeland.
Grafisk design Håkon Milde

NAForum på internett
www.nafweb.no

INNHOOLD

NAForum, Vol 33; 2020, nr. 4

- 4** Lederen har ordet
Jon Henrik Laake
- 6** Styrets hjørne
Eirik Nydal Adolfsen
- 7** Redaktøren har ordet
Anne Berit Guttormsen
- 8** Amming og anestesi
Tore Reikvam
- 9** GODIF-Studien
Kristian Strand
- 11** HMGB1: Mediator for systemisk inflammasjon og multiorgansvikt i sepsis, traume og sjokk
Per Christian Fjellstad Weiseth, Tora Torrissen, Torsten Eken og William Ottestad
- 17** Spravato (Esketamin), anestesimiddel med ny funksjon
Anne Berit Guttormsen
- 19** PhD Sammendrag: HMGB1 and IL-33 Kinetics in Trauma and Hemorrhagic Shock. A Prospective Study in Trauma Patients.
William Ottestad
- 21** Ny norsk veileder om «intensiv-prioritering» på trappene
Hans Flaatten
- 23** Retningslinjer for behandling av akutte og prosedyrerelaterte smerter hos barn og ungdom
Tone Høvik
- 25** Zambia Anaesthesia Development Project
William Packer
- 31** Mória Brenner!
Bjarte Askeland
- 40** Røntgen nakke ex/flex ved reumatoid artritt – på tide å gi seg?
Bjørn Liljestrand Husebø
- 46** Referat fra årsmøte i NAF 2020



33-4
2020

Amming og anestesi
GODIF-Studien
Zambia Anaesthesia
Development Project
Mória Brenner!



nafweb.no

NR 4 2020

Bli medlem i NAF

Innmelding skjer via **hjemmesiden til legeföreningen**. Under fanen "medlem", kan du hake av at du ønsker å være medlem i NAF. Evt kontakt medlem@legeföreningen.no, eller kontakt oss på nafweb.no.

Fullt betalende medlemmer (spesialister): kr 8 570.
Medlemmer uten spesialistgodkjenning: kr 7 590.
Stipendiater i full stilling: kr 6 420.

For ytterligere informasjon se medlem@legeföreningen.no



Jon Henrik Laake, Leder Norsk anesthesiologisk forening
leder@nafweb.no

LEDEREN HAR ORDET

Kunnskapsbasert uten kunnskapsgrunnlag?

- «Anbefalingene bygger på prinsippet om kunnskapsbasert praksis.»
- «Kunnskapsgrunnlaget for disse anbefalingene er begrenset.»
- «Det er ikke gjort et systematisk litteratursøk.»

Ovenstående er hentet fra nest siste avsnitt (metodedelen) i kapittel 2.1.1, Kapasitet og prioritering i Helsedirektoratets nasjonale veileder, Koronavirus – beslutninger og anbefalinger. (1) For noen år siden ville dette trolig ha medført omtale, kanskje til og med en anbefaling, i Norsk Dusteforbunds annaler. Men i 2020 er dette gangbar mynt.

Kapittel 2.1.1 omhandler noe så alvorlig som Prioritering av intensivbehandling ved kapasitetsbrist, og er ment å veilede helsepersonell dersom ressursene til å gi livreddende helsehjelp ikke strekker til. Det er blitt et dokument med mange henvisninger til lover og regler, og i mindre grad til empirisk kunnskap. Det er synd fordi forskere og klinikere over hele verden har gitt oss et formidabelt datamateriale å høste av i året som har gått.

Dette dokumentet har vært ute til høring, og i følge Helsedirektoratet har alle innspill vært vurdert nøye. Men forfatterne av høringsutkastet har nok vært såre fornøyd med egen innsats, for i de endelige anbefalingene er det ikke gjort store endringer.

Anbefalingene omtaler alder som grunnlag for (ned-)prioritering slik:

«De vedtatte prioriteringskriteriene: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet ligger til grunn for disse anbefalingene, se prioriteringsforskriften § 2a (lovdata.no).

Det er også et førende prinsipp at alder ikke er et selvstendig prioriteringskriterium, men inngår indirekte i vurderingen av skrøpeligheit, forventet nytte og alvorlighetsgrad.»

I NAFs innspill til anbefalingene kommenterer vi dette: I prioriteringsforskriften angis det at «et førende prinsipp [er] at alder ikke er et selvstendig prioriteringskriterium.» Det er imidlertid et uomtvistelig faktum at høy alder er den aller viktigste risikofaktoren for alvorlig sykdom og død ved covid-19. (2,3) Faglig sett blir det derfor helt feil å underslå dette, selv om alder og andre risikofaktorer skal vurderes sammenlagt. Forøvrig viser vi til at det nylig er publisert to store epidemiologiske studier som angir presist den relative betydningen av ulike risikofaktorer ved covid-19 sykdom i befolkningen generelt, og blant sykehusinnlagte spesielt. (4,5) En beslutning om å avstå fra intensivmedisinsk behandling bør i så stor utstrekning som mulig ha slike empiriske data som utgangspunkt.

I «første bølge» av pandemien, fram til slutten av juni 2020, ble det registrert ca 220 covid-19-pasienter og drøyt 40 dødsfall (drøyt 18 prosent) i norske intensivheter. Langt de fleste covid-19 relaterte dødsfall (ca 140) rammet pasienter som ikke var innlagt i sykehus, og mer enn halvparten av alle dødsfall i sykehus (drøyt 50) rammet pasienter som ikke var innlagt i en intensivhet.

Norsk helsevesen har vært forskånet for massetilstrømming av koronapasienter slik vi har sett i vårt naboland og mange andre steder i Europa. Normalsituasjonen synes imidlertid å være at det foretas en sterk prioritering i alle ledd av helsetjenesten før pasienter anses å være kandidater for intensivmedisinsk behandling. Alder har trolig spilt en viktig rolle.

Helsedirektoratet kunne benyttet denne anledningen til en inngående diskusjon om hvordan helsepersonell skal forstå – og vekte – betydningen av ulike risikofaktorer. I stedet har vi fått et ordrikt og regelorientert dokument som neppe er til stor praktisk hjelp når det kniper.

Referanser:

1. Koronavirus – beslutninger og anbefalinger. Helsedirektoratet, Oslo 2020. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus>
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al (2020) Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
3. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al (2020) Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
4. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al (2020) Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 371:m3731. doi: 10.1136/bmj.m3731
5. Knight SR, Ho A, Pius R, et al (2020) Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 370:m3339. doi: 10.1136/bmj.m3339



Ambu® AuraGain™ Sett pasientsikkerhet først

Gjør Ambu® AuraGain™ til ditt førstevalg

AuraGain som «standard» larynksmaske vil løfte pasientsikkerheten fordi man alltid vil ha en leder (conduit) for bronkoskopveiledet intubasjon.

Løft pasientsikkerheten til et nytt nivå

AuraGain har intubasjonsmulighet og et stort ventrikkelløp med klar anvisning på masken om kompatibel størrelse på sugekateter og tube.



Ambu A/S | Postboks 107- Sentrum, 0102 Oslo | Norge
ambu.com | Tel.: +47 (0) 380-28888 | sales.no@ambu.com



STYRETS HJØRNE

Kjære kollegaer!

2020 går mot slutten. For et år. Hver høst kårer Norsk språkråd årets nyord, og hvilke uttrykk og begreper som har preget 2020 mest (1). Det er ingen overraskelse at «koronaen» topper denne listen. Pandemien har trigget den språklige kreativiteten i befolkningen, og vi har fått koronasveis, karantenekropp, dorullskam, søringkarantene, koronerulling, covidiot, Facetimefylla og sjokkdigitalisering. Epidemiologiske fagtermer har også blitt en del av hverdagspråket vårt, og hvermannsen snakker med største selvfølge om reproduksjonstall, flokkimmunitet og smittekurver.

Vi har merket at vårt fag, anestesifaget, har stått sentralt i år. Hele Norge har daglig sjekket hvor mange pasienter med Covid-19 som ligger på intensivavdelingene, og hvor mange som ligger på respirator.

Kapasitet har vært et gjennomgangstema. Dette har også reflektert styrets arbeid i 2020. I høst har NAF gitt innspill til Helse- og omsorgskomiteen i Stortinget på «Representantforslag om å styrke norsk intensivkapasitet» (2). NAF har understreket i media og til myndighetene at intensivkapasiteten må økes. Vi har uthevet at intensivkapasiteten er en sum av de fysiske og menneskelige ressursene, og at særlig sykepleie- og legemangel er den mest kritiske ressursen.

NAF har også sendt høringsuttalelse på Helsedirektoratets «Anbefalinger om prioritering for intensivbehandling ved kapasitetsbrist» (3). Der påpeker NAF blant annet at eksisterende plan for å øke intensivkapasiteten samtidig risikerer å redusere kvaliteten på intensivbehandlingen, nettopp på grunn av mangel på kvalifisert personell.

Snart kommer vaksinen vi venter på. Men hvem skal få først? I november kom «Råd om prioriterte grupper for koronavaksinasjon i Norge» (4). Her prioriteres ikke eksponert helsepersonell. Det er bare ved utbredt smitte i landet og risiko for kollaps av helsevesenet at helsepersonell skal vaksineres først. NAF



har argumentert om at helsepersonell bør vaksineres først, og ikke i andre rekke (5). I skrivende stund har vi ikke blitt hørt. NAF har også sendt innspill til Legeforeningens erfaringsrapport om Covid-19.

Vi går inn i julehøytiden. De fleste avdelinger har hodet over vannet, tross økende smitte i befolkningen. Vi håper det holder hele veien gjennom julen. Kommer Nissen i år også? Får han lov til å reise på julaften? Vi får håpe Rudolf og vennene hans har flokkimmunitet.

Vi retter en stor takk til alle medlemmene for innsatsen i 2020, og ønsker dere en god jul og et fredfylt nyttår!

Kilder:

- https://www.sprakradet.no/Vi-og-vart/Prisar_og_karingar/Arets-ord/
- <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Representantforslag/2019-2020/dok8-201920-144s/?all=true>
- <https://www.helsedirektoratet.no/horinger/prioritering-av-intensivbehandling-ved-kapasitetsbrist#horingssvar>
- <https://www.fhi.no/publ/2020/rad-om-prioriterte-grupper-for-koronavaksinasjon-i-norge/>
1. Laake JH, Hansen M, Mo S, Bråthen CC, Adolfsen E, Øverland G. Etikk eksperter på villspor. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0952

På vegne av styret
Eirik Nydal Adolfsen, styremedlem NAF.



Anne Berit Guttormsen
anne.guttormsen@helse-bergen.no

REDAKTØREN HAR ORDET

Når vi betrakter julen som har vært, ser vi
som regel at det er de enkle tingene
– ikke de store anledningene
– som stråler mest av lykke.

Bob Hope (1903-2003)

Desember igjen. 2020 har vært et annerledes år – ikke bare for hele verden med corona, men også for meg.

Jeg har fortalt en historie i 2020 som knapt noen ville tro på. Det er episoder i et menneskes liv en ikke uten videre deler fordi det er så flaut og skambelagt. Min historie var en slik en.

Aller helst ville jeg forsvinne helt – gjemme meg.

I stedet våget jeg å vise fram min dumskap, min sårbarhet og min skam for hele Norge.

Journalistene Jens og Paal gav meg styrke til å gjøre nettopp dette, og støtten fra venner, kolleger og studenter har vært overveldende i ettertid. Jeg har også en advokat som har vært helt avgjørende for at jeg har det bra i dag.

Så for meg har det å stå fram med en vond historie blitt selvterapi og jeg er blitt fortalt at min historie har hjulpet mange. Det varmer. Jeg har kommet styrket ut på den andre siden – Jeg har feilet, jeg har reist meg og jeg har evnet å gå videre - og det kjennes herlig.

Nå er jeg klar for julefeiring.

Jeg er spent på hva julen vil bringe. Gleder meg til Oslostur, skigåing og juleferie for første gang på mange år. Deilig!

Som vanlig har jeg slitt litt for å klare å fylle NAForum- det blir alltid som julekvelden på kjerringa – men det til tross, det er mange fine artikler. NAForum nr 1 2021 kommer i Mars – håper du har noe på lur.

GOD JUL

AB
Julen 2020



Tore Reikvam

Overlege, KSK,
Haukeland universitetssykehus, Bergen
Tore.reikvam@uib.no

Amming og anestesi

Ammende kvinner som har behov for kirurgi er ofte bekymret for om medisinene vi bruker for å gi narkose og postoperativ smertelindring vil kunne bli overført til spedbarnet via morsmelken, og da naturligvis om dette kan være til fare for barnet. Fra tidligere har det vært anbefalt å vente 12-24 timer før amming og eventuelt kaste den første melken. I oktober 2019 kom American Society of Anesthesiologist (ASA) med en uttalelse vedrørende amming etter anestesi, og i juni 2020 publiserte Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI) retningslinjer vedrørende amming etter anestesi og sedasjon. Disse nye retningslinjene er mye mer liberale enn de gamle anbefalingene.

Alle anestesimidler vil gå over i morsmelk, men mengden er svært liten. «Relative infant dose» (RID) er en vanlig måte og uttrykke mengden medisin barnet er eksponert for. RID tar hensyn til den kjente konsentrasjonen av medisin i morsmelk og sammenlikner den med kjente terapeutiske doser til spedbarn eller vekttilpasset der terapeutisk dose til spedbarn ikke er kjent. Den blir så sammenlignet med kjent maternaldose. Amming er regnet for å være trygt der RID er under 10%.

Tabellen fra ASA viser at all anestesi og smertestillende medikamenter har en lav RID (Se tabell 1). Unntaket er morfin som har en RID-verdi på 9. Det er likevel regnet som trygt å amme etter bruk av morfin for postoperativ smertelindring, men ved langtidsbruk skal man være mer forsiktig. Det er poengtert at man ikke skal være redd for å smertelindre pasienter godt nok selv om de ammer. Kodein er frarådet å bruke da det metaboliseres til aktive metabolitter av enzym der man kan finne stor forskjell mellom metaboliseringshastighet hos mor og spedbarn. Tiopental er ikke med i tabellen fra ASA da det ikke er utbredt brukt til anestesi i USA, men AAGBI skriver at det er trygt å amme etter innledningsdose med tiopental.

Anbefalingene fra ASA og AAGBI er like og hovedbudskapet er

Medisiner	Gj.snitt RID(%)*
Antikolinergika (atropin, glycopyrrolate)	Ukjent. Sett på som trygt ved engangsdose
Antikolinesterase (neostigmin)	0,1
Kvalmestillende (ondansetron, metroklopramid)	Ukjent. Sett på som trygt grunnet ingen sederingsseffekt
Benzodiazepiner (diazepam, midazolam)	0,3
Intrvenøs anestesimidler:	
Propofol	0,1
Etomidate	0,1
Ketamin	Ukjent.
Lokalanestesi(lidokain,bupivakain, ropivakain)	0,1
Morfinpreparat:	
Fentanyl	1
Morfin	9
Remifentanyl	Ukjent. Ansett som trygt grunnet kort halveringstid
Oxycodon	3 (maks. 30 mg/dag)
NSAIDS	
Ibuprofen	0,5
Ketorolac	0,3
Gassanestesi	Ukjent. Sett på som trygt grunnet rask eliminasjon
*Gj.snitt er beregnet fra ulike kilder	

Tabell 1. "Relative infant dose" for noen anestesimidler

at kvinner trygt kan gjenoppta amming når de selv måtte ønske det etter narkose eller sedasjon. Det er ikke noe grunnlag for å vente slik tidligere anbefalinger tilsa. Dette har nok vært kjent og praktisert på de fleste avdelinger allerede, og en artikkel fra 2008 i Tidsskriftet konkluderer med det samme. Det nye med retningslinjene fra ASA og AAGBI er at de inneholder farmakokinetiske data som gir et bedre grunnlag for disse anbefalingene.

Kilder:

1. Statement on Resuming Breastfeeding after Anesthesia, Committee on Obstetric Anesthesia, October 23, 2019, The American Society of Anesthesiologists (ASA)
2. Mitchell, J., Jones, W., Winkley, E. and Kinsella, S.M. (2020), Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020. *Anaesthesia*, 75: 1482-1493. <https://doi.org/10.1111/anae.15179>
3. Hassan Z. Khiabani og Olav Spigset, *Anestesi prosedyrer og amming*, Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 704-5



Kristian Strand

Overlege

Intensivavdelingen, Stavanger, Universitetssjukehus
kristian.strand@sus.no

GODIF-Studien

Det er mitt inntrykk at det blir færre og færre Michelinmenn i norske intensivavdelinger. Sannsynligvis skyldes dette en mer kritisk holdning til liberal væskebehandling ved sjokktilstander. Observasjonsstudier støtter en slik praksis – det er en tydelig korrelasjon mellom dødelighet og væskeoverskudd (1), men grad av alvorlighet vil alltid være en konfunder som det er vanskelig å korrigere for i et slikt studiedesign. Vi har oppsiktsvekkende lite data fra store, randomiserte studier til å rettlede oss i væskebehandlingen. Den pågående Classic-studien vil kunne besvare om det er gunstig med en restriktiv tilnærming til væskebehandling ved septisk sjokk (2), men selv om en slik tilnærming velges vil ofte pasientene ha et betydelig væskeoverskudd.

Væskeoverskudd gir økt risiko for organ dysfunksjon. Mest åpenbart er effekten på gassutveksling i lungene, men mindre klinisk åpenbart er økt risiko for intrabdominell hypertensjon, ødem i nyreparenchymet og ødem i tarmveggen.

Det finnes ingen klare retningslinjer for hvordan vi skal forholde oss til væskeoverskudd hos stabiliserte intensivpasienter. Vi vet ikke om dette overskuddet er noe som kroppen selv best skiller ut over tid eller om vandrivende midler kan være gunstig. Intuitivt virker det riktig å bruke diuretika ved stort væskeoverskudd, men det er uavklart om risikoen for intravasal hypovolemi og medikamentets bivirkninger veier opp for den antatt gunstige effekten ved å redusere det interstitielle ødemet (3).

Dette er bakgrunnen for GODIF-studien som i disse dager er i gang med å rekruttere pasienter i Danmark. Studien er en randomisert, kontrollert, blindet studie der protokollstyrt avvæsking med furosemid sammenlignes med placebo hos sirkulatorisk stabiliserte, voksne intensivpasienter med væskeoverskudd på over 5% av ideell kroppsvekt. Primærendepunktet er dager i live utenfor sykehus ved 90-dager.

Arbeidet med REK og SLV godkjenning er i gang. Vi estimerer at deltagende avdelinger i Norge vil starte inklusjon av pasienter fra høsten 2021.

GODIF-studien utgår fra Centre for Research in Intensive Care (CRIC) ved Rigshospitalet i København. CRIC har etterhvert blitt et verdensledende senter for forskning innen intensivmedisin. Professor Anders Perner har bygget opp en imponerende infrastruktur som har gjort det mulig å gjennomføre mange svært klinisk relevante, randomiserte studier som 6S, TRISS, SUP-ICU, EAT-ICU, HOT-ICU, Classic m.fl som har hatt stor innvirkning på hvordan vi i dag behandler kritisk syke. Helt fra de første studiene fra CRIC-miljøet har norske intensivavdelinger vært involvert. Det er en styrke for det norske intensivmiljøet og det nordiske samarbeidet i SSAI at vi støtter dette miljøet med vår deltagelse.

GODIF-studien er finansiert med penger fra Novo Nordisk fondet uten at Novo Nordisk har noen innflytelse på studiens design eller gjennomføring. For de som deltar vil det være mulig å bli medforfatter ved 25 inkluderte pasienter. CRIC betaler også ut ca 4000 kr pr inkluderte deltager.

Klinisk forskning og spesielt deltagelse i randomiserte, kliniske studier er helt nødvendig for å drive faget vårt videre. Jeg håper så mange som mulig av landets intensivavdelinger vil prioritere å delta i GODIF-studien. Interesserte kan ta kontakt med meg ved å sende en mail, så skal jeg sende dere nødvendig informasjon.

Referanser:

1. Neyra, J. A. et al. *Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. Crit Care Med* 44, 1891–1900 (2016).
2. Hjortrup PB, et al; CLASSIC Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. *Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. Intensive Care Med*, 42, 1695-1705 (2016)
3. Silversides, J. A. et al. *Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Medicine* 43, 155–170 (2017).



Goal directed fluid removal with furosemide in intensive care patients with fluid overload

GODIF TRIAL SYNOPSIS

Title	Goal directed fluid removal with furosemide in intensive care patients with fluid overload – A randomised, blinded, placebo-controlled trial (GODIF)
Short title	GODIF
Objectives	To assess the benefits and harms of fluid removal with furosemide vs placebo on patient-important outcome measures in adult ICU patients with fluid overload.
Population	Adult ICU patients with fluid overload of 5 % or more according to ideal body weight
Interventions	Furosemide infusion to achieve and maintain a neutral cumulative fluid balance.
Comparator	Placebo (saline 0.9%)
Outcomes	<p>Primary:</p> <p>Days alive and out of hospital at day 90 after randomisation.</p> <p>Secondary:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. All-cause mortality at day 90 after randomization 2. Days alive at day 90 without life support (vasopressor/inotropic support, invasive mechanical ventilation or renal replacement therapy). 3. All-cause mortality at 1-year after randomization 4. Number of participants with one or more serious adverse events (SAEs) and serious adverse reactions (SARs) to furosemide <p>Exploratory:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HRQoL 1-year after randomisation measured using the EuroQoL (EQ)-5D-5L and EQ-VAS scores. 2. Participants subjective assessment of their quality of life since the treatment in the ICU (unacceptable/neutral/acceptable) compared to (EQ)-5D-5L and EQ-VAS scores. 3. Cognitive function 1-year after randomisation as assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA mini) score.
Eligibility	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acute admission to the ICU AND 2. Age \geq 18 years of age AND 3. Fluid overload defined as a positive cumulative fluid balance (according to the daily fluid charts) corresponding \geq 5 % of ideal body weight (calculated as: $22 \times (\text{height in meters})^2$) AND 4. Clinical stable defined as MAP $>$ 50 mmHg and maximum infusion of 0.20. microgram/kg/minute of noradrenaline and lactate $<$ 4,0 mmol/L. <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Known allergy to furosemide or sulphonamides 2. Known pre-hospitalization advanced chronic kidney disease (eGFR $<$ 30 mL/minute/1.73 m² or chronic RRT) 3. Ongoing RRT 4. Anuria for \geq 6 hours 5. Ongoing life-threatening bleeding 6. Acute burn injury of more than 10% of the body surface 7. Severe dysnatremia (p-Na $<$ 120 or $>$ 155 mmol/l) 8. Severe hepatic failure as per the clinical team 9. Patients undergoing forced treatment 10. Pregnant women 11. Informed consent not obtainable
Sample size	2 x 500 (15% relative risk reduction (8% absolute) in furosemide vs. placebo group in the primary outcome, assuming a baseline 90-day mortality of 27% (two sided $\alpha=0.05$ and $\beta=0.2$)
Trial duration	The trial intervention will continue for a maximum of 90 days post-randomisation. 90 days and 1-year follow-up post randomisation. Estimated recruitment period is 2 years from August 2020.



Per Christian Fjellstad Weiseth
LIS3 i Anestesi ved Sykehuset Sørlandet Arendal



Tora Torrissen
LIS2 i Indremedisin ved Sykehuset Sørlandet Arendal



Torsten Eken
Overlege ved Avdeling for anesthesiologi, Oslo universitetssykehus Ullevål og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo



William Ottestad
Overlege ved Luftambulansesavdelingen, Prehospital klinikk, Oslo universitetssykehus
williamottestad@gmail.com

Forfatterne oppgir ingen interessekonflikter

PCFW og TT har planlagt studien, gjort litteratursøk, systematisert og tolket data og skrevet første versjon av manuskriptet. WO og TE har bidratt med idé, design, analyse og veiledning. Alle forfattere har samarbeidet om revisjon av manuskriptet.

HMGB1: Mediator for systemisk inflammasjon og multiorgansvikt i sepsis, traume og sjokk

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Livstruende systemisk inflammasjon kan utløses og vedlikeholdes både av eksogene patogen-assosierte molekylmønstre og endogene skade-assosierte molekylmønstre. Disse faresignalene gjenkjennes av de samme reseptorene i det medfødte immunapparatet og utløser samme stereotyp immunrespons. Det intracellulære molekylet High Mobility Group Box protein 1 (HMGB1) er en sentral endogen driver av systemisk inflammasjon.

Kunnskapsgrunnlag

Litteratursøk i PubMed, avsluttet 11.06.18. Av 1003 artikler ble 40 inkludert.

Resultater

HMGB1 frisettes fra ødelagte eller stressede celler. I eksperimentelle modeller er HMGB1 nødvendig og tilstrekkelig for utvikling av systemisk inflammasjon og multiorgansvikt. Høye systemiske HMGB1-konsentrasjoner ved sepsis og etter traume og blødningssjokk er assosiert med vedvarende og overveldende systemisk inflammasjon, multiorgansvikt og høy dødelighet. Antistoffer gir redusert inflammasjon, mindre grad av organsvikt og økt overlevelse.

Fortolkning

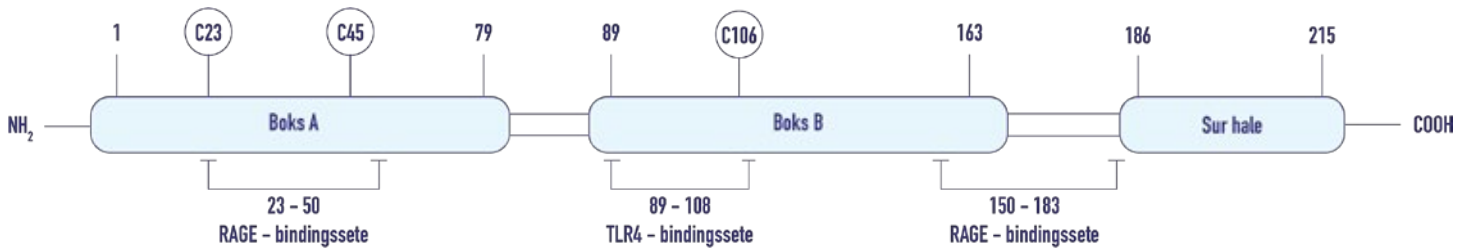
HMGB1 er en sentral kausal faktor for utvikling og vedlikehold av livstruende systemisk inflammasjon og multiorgansvikt. Måltrettet terapi med antistoffer mot HMGB1 har gitt lovende resultater i eksperimentelle modeller, men har foreløpig ikke vært forsøkt i kliniske studier.

BAKGRUNN

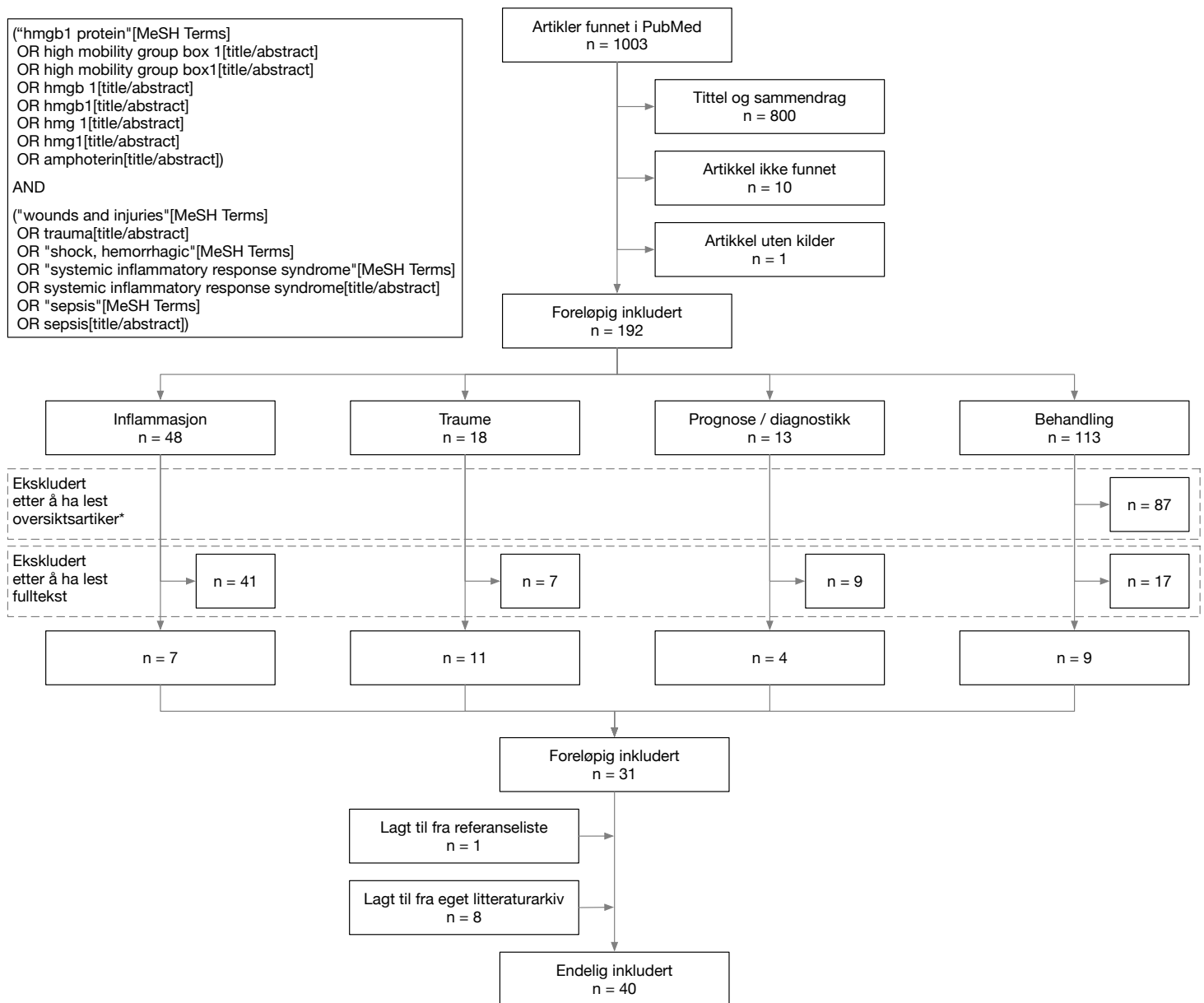
Sepsis forårsaker anslagsvis 5,3 millioner dødsfall per år (1). Det kliniske bildet er karakterisert ved en overveldende systemisk immunrespons med påfølgende multiorgansvikt. Et sepsislignende klinisk bilde kan også sees ved en rekke andre tilstander, som etter alvorlig traume, omfattende brannskader, pankreatitt, organtransplantasjon og hjertestans. I noen tilfeller er den immunologiske vertsresponsen mer skadelig enn det primære insultet (2, 3).

Det var lenge antatt at immunforsvaret primært gjenkjenner fremmede molekyler og tolererer endogene molekyler. Denne såkalte "self vs. non-self" modellen var dominerende i over 50 år før den ble utfordret av Polly Matzinger i 1994 (4). Matzingers "danger model" postulerte at immunsystemet primært er innrettet på å oppdage faresignaler fra skadde eller stressede celler.

De siste 25 årene har man funnet at en rekke intracellulære molekyler, som er normalt uttrykt i mange ulike celletyper,



Figur 1: HMGB1 er et 25 kDa protein som er bygget opp av 215 aminosyrer fordelt på Boks A, Boks B og en "sur hale". Det har tre cysteiner, i posisjon 23, 45 og 106, og deres oksidasjons- og reduksjonsstatus bestemmer egenskapene som signalmolekyl (9, 15), se Figur 3.



Figur 2. Flytdiagram for litteratursøk og vurdering av artikler, med søkestreng i PubMed. Søkert var avgrenset til språkene norsk, svensk, dansk og engelsk. *Vi tok utgangspunkt i to nyere oversiktsartikler om behandlingsmuligheter (10, 11) og ekskluderte 87 artikler om behandlingsformer som ikke var nevnt der

aktiverer det medfødte immunsystemet hvis de blir frigjort til det ekstracellulære miljøet i forbindelse med celledøde eller fysiologisk stress. Disse molekylene har fått betegnelsene skade- eller fareassosierte molekylmønstre, eller alarminer. De gjenkjennes av de samme reseptorene i det medfødte immunsystemet som gjenkjenner patogenassosierte molekyler, f.eks. lipopolysakkarid og bakterielt DNA, og en stereotyp immunrespons initieres uavhengig av om faresignalet er eksogent (patogener) eller endogent (alarminer) (5).

High Mobility Group Box protein 1 (HMGB1, Figur 1) er et arketypisk alarmin. Det er et DNA-bindende protein i cellekjernen, men ekstracellulært blir det en potent driver av inflammasjon (6). Rekombinant HMGB1 gitt til friske dyr gir systemisk inflammasjon og død, mens HMGB1-antistoffer beskytter mot sekundær organskade og øker overlevelsen i eksperimentelle modeller av blant annet sepsis, traume og blødningssjokk (6, 7). HMGB1 er 99% identisk i alle pattedyr, og det kan spores 500 millioner år tilbake, før delingen av dyre- og planteriket (6, 8).

Kunnskapsgrunnlag

Denne artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed (Figur 2). Søket ble avsluttet 11.06.18.

Molekylære mekanismer

Ved celledøde frigjøres HMGB1 fra cellekjernen til det ekstracellulære miljøet (Figur 3) der det aktiverer det medfødte og adaptive immunforsvaret (12). HMGB1 påvirker modning og migrasjon av monocytter og aktivering av T-celler, og medfører en markant oppregulering av proinflammatoriske cytokiner. Via blodbanen kan HMGB1 nå organer som ikke opprinnelig er skadet og kan aktivere immunforsvaret langt fra det opprinnelige skadestedet. HMGB1 kan også utskilles ved aktiv sekresjon fra aktiverte immunceller eller fra celler utsatt for fysiologisk stress (Figur 3) (13).

HMGB1 har 3 cystein-grupper som gjør at molekylet kan opptre i flere isoformer med forskjellige biologiske egenskaper avhengig av oksydasjonsgrad (Figur 1 og 3). Disulfid-HMGB1 bindes med høy affinitet til Receptor for advanced glycation end products (RAGE) og mønstergjenkjennende reseptorer i

toll-like reseptor-familien, der TLR4 er den viktigste (Figur 1) (15). Både RAGE og TLR4 er sentrale i det medfødte immunforsvaret, der de medierer førstelinjeforsvar ved infeksjon og celledøde.

HMGB1 er en viktig transportør for flere sentrale endogene og eksogene faresignaler, inkludert lipopolysakkarid (endotoksin), DNA, RNA, histoner og ulike cytokiner. HMGB1 danner komplekser med disse molekylene, og når kompleksene bindes til RAGE på makrofager, endotel- og epitelceller internaliseres de i lysosomer. Ved lav pH ødelegger HMGB1 lysosommembranen, og kompleksene slipper ut i cytosol hvor de kan aktivere intracellulære reseptorer som forårsaker pyroptose, en lytisk form for celledød med utslipp av store mengder inflammasjonsdrivende molekyler (16). RAGE er sterkt uttrykt i lungevev, og eksperimentelle data tyder på at HMGB1/RAGE-mediert transport av patogenassosierte molekyler kan være en viktig mekanisme for inflammasjon og lungeskade ved både bakterielle og virale infeksjoner, blant annet influensa (17).

HMGB1 I EKSPERIMENTELLE MODELLER

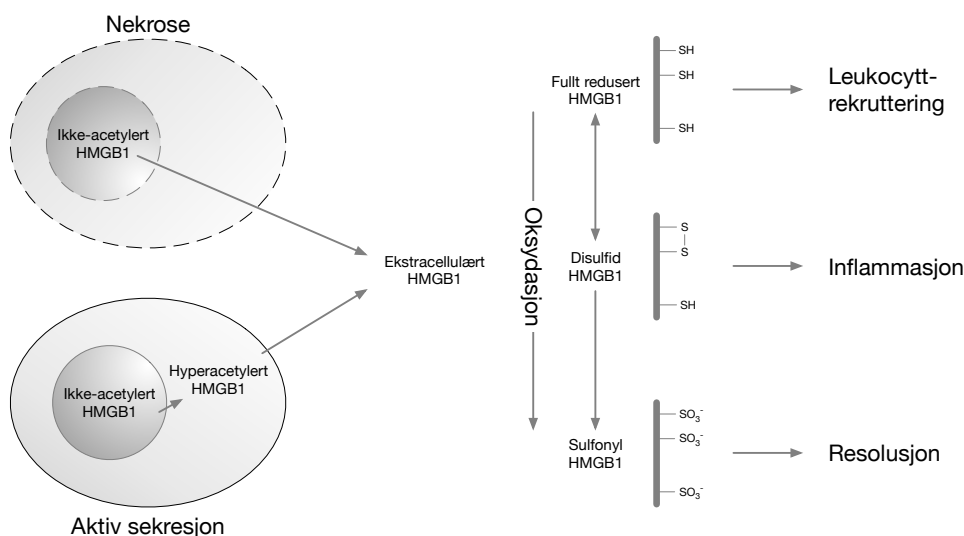
Sepsis

På 1990-tallet lette Kevin Tracey og kolleger etter molekyler som var sentrale for organsvikt og død ved sepsis, og som samtidig ville være tilgjengelige for terapi. De stimulerte

makrofager fra mus med lipopolysakkarid og fant et protein som senere fikk navnet HMGB1. HMGB1 kunne ikke påvises i serum fra friske dyr, men serumkonsentrasjonene steg til høye nivåer fra 6–8 timer etter injeksjon av dødelig dose lipopolysakkarid (7). Antistoffer mot HMGB1 reduserte letalitet betydelig.

Forskerne undersøkte så om behandling med antistoffer mot HMGB1 ville være effektivt også ved sepsis forårsaket av levende bakterier (18). De induerte sepsis hos mus ved å avsnøre og perforere cøcum. HMGB1 i serum begynte å stige etter 18 timer og var forhøyet i flere dager. Antistoffer mot HMGB1 gitt hele 24 timer etter perforasjon av cøcum beskyttet mot organsvikt og reduserte letaliteten fra 72% til 28%. HMGB1 har altså vist seg å være en sentral mediator av sepsis, og i motsetning til tidligere studerte cytokiner kunne molekylet blokkeres i et klinisk tilgjengelig tidsvindu med god effekt på overlevelse.

HMGB1-blokade med andre stoffer har også gitt lovende resultater i eksperimentelle sepsismodeller (10, 11). I tillegg til etylpyruvat (19, 20) og glycyrrhizin (21), der virkningsmekanismene er noe usikre, ser det ut til at en spesifikk blokker av interaksjonen mellom HMGB1 og TLR4 kan ha god effekt (22). Med denne behandlingsmetoden kan man hemme HMGB1-indusert



Figur 3: Nukleært HMGB1 er ikke-acetyliert, og denne formen frisettes ved nekrose. Ved aktiv sekresjon er HMGB1 hyperacetyliert (14). Molekylet har også tre isoformer avhengig av oksydasjonsgrad, med distinkt forskjellige biologiske egenskaper (9). Fullt redusert HMGB1 er et kjemokim, disulfid-HMGB1 er et potent cytokin som fører til oppregulering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner fra immunceller, mens sulfonyl-HMGB1 fører til resolusjon.

Art	Eksperimentell modell	HMGB1-antagonisme	Terapeutiske effekter	Referanse
Mus	Kontrollert blødning (30% av blodvolum, retransfundert etter 60 min)	Polyklonale antistoffer umiddelbart etter retransfusjon	Antistoffer mot av HMGB1 beskyttet mot akutt lungeskade målt 24 timer etter blødning.	Kim et al. 2005 (27)
Mus	Kontrollert blødning (mid-delarterietrykk 25–30 mmHg i 120 min, re-transfundert og gitt Ringer over 30 min)	Polyklonale antistoffer umiddelbart etter retransfusjon	Antistoffer mot HMGB1 økte overlevelse fra 46 % i kontrollgruppen til 90 % i behandlingsgruppen 24 timer etter skade, minket systemisk in-flammasjon og utvikling av hyperpermeabilitet samt translokasjon av bakterier i tarmepitel.	Yang et al. 2006 (24)
Mus	Bilaterale femurfrakturer uten blødningssjokk	Polyklonale antistoffer umiddelbart etter skade	Målinger 6 timer etter skade. Antistoffer mot HMGB1 minket systemisk inflammasjon, hepatisk inflammasjon og skade, samt inflammasjon i tarmepitel.	Levy et al. 2007 (25)
Rotte	Bilateral knusningsskade av bakbein (6 timer kompresjon)	Polyklonale antistoffer umiddelbart etter hevet kompresjon	Antistoffer mot HMGB1 økte overlevelse ved 7 dager (65% i behandlingsgruppen vs. 30% i kontrollgruppen) og beskyttet mot endotelskade, lungeskade og nyreskade.	Shimazaki et al. 2012 (23)
Rotte og mus	Kontrollert traumatisk hjerneskade	Monoklonale antistoffer 5 min og 60 min etter skade	Antistoffer mot HMGB1 reduserte lekkasje over blod/hjernebarrieren ved 6–9 timer med 88 %, begrenset ødemutvikling fra å omfatte hele hemisfæren til kun å omfatte skadestedet, begrenset tap av nevroner og forbedret motorikk.	Okuma et al. 2012 (28)
Mus	Bilateral femurfraktur med blødningssjokk (middelarterietrykk 25 mmHg i 150 min, retransfundert og gitt Ringer over 10 min)	Polyklonale antistoffer 60 min før skade	Antistoffer mot HMGB1 beskyttet mot lungeskade ved 6 timer etter traume.	Sodhi et al. 2015 (26)
Rotte	Kontrollert blødning (middelarterietrykk 40 mmHg i 120 min, gitt Ringer over 60 min)	Monoklonale antistoffer 30 min før resuscitering	Antistoffer mot HMGB1 motvirket nedsatt hjertefunksjon og skade av kardiocytene.	Zhou et al. 2015 (29)
Mus	Traumemodell med pseudofraktur	Monoklonale antistoffer rett etter og 24 timer etter pseudofrakturen	Antistoffer mot HMGB1 motvirket immunsuppresjon og redusert T-cellerespons etter traume.	Ruan et al. 2015 (30)
Rotte	Laparotomi og bilaterale femurfrakturer. Kontrollert blødning (middelarterietrykk 35–40 mmHg i 50 minutter, ingen resuscitering)	Monoklonale antistoffer rett etter blødning	Antistoffer mot HMGB1 reduserte systemisk inflammasjon, traumatisk koagulopati og endotelskade. Ingen effekt på overlevelse.	Xu et al. 2016 (31)

Tabell 1: Eksperimentelle intervensjonsstudier med HMGB1-antistoffer etter traume.

cytokinproduksjon uten å ødelegge for TLR4s gjenkjenning av f.eks. lipopolysakkarid.

Traume

Traume er den hyppigste dødsårsaken i aldersgruppen 1–45 år (23). Livstruende systemisk inflammasjon med svikt i organer som i utgangspunktet ikke er skadet er en velkjent komplikasjon. HMGB1 har derfor også vært studert i dyremodeller for traume. Behandling med HMGB1-antistoffer har vist seg å øke overlevelsen i ulike modeller for traume og blødningssjokk (Tabell 1).

I en rottemodell med bilateral knusning av underekstremitetene utviklet dyrene interstitielt lungeødem og intraalveolær blødning (24). HMGB1-antistoffer reduserte påvirkningen av lungene betydelig, og overlevelse ved 7 dager var 65% i intervensjonsgruppen mot 30% i kontrollgruppen. HMGB1-antistoffer ga også lavere nivåer av cytokiner og E-selektin, en markør for endotelskade.

I en annen modell fant man at blødningssjokk hos mus medførte uttalt dysfunksjon av tarmepitelet, med økt translokasjon av bakterier over tarmmucosa og økt permeabilitet for et fluorescerende makromolekyl. HMGB1-antistoffer reduserte både permeabilitet og translokasjon av bakterier, og økte overlevelse fra 46% til 90% (25).

For å undersøke om TLR4 er nødvendig for effektene av HMGB1 etter traume ble mus med og uten fungerende TLR4 påført bilaterale femurfrakturer uten blødningssjokk (26). Dyr i begge gruppene fikk injeksjon med enten HMGB1-antistoffer eller antistoffer som ikke gjenkjente HMGB1. I normale mus ga skadene økte nivåer av HMGB1, andre inflammasjonsmarkører og leverskademarkører, som alle ble redusert av HMGB1-antistoffer. Samme traume hos mus med TLR4-mutasjon ga mindre organskade, og antistoffer mot HMGB1 ga da ikke ytterligere reduksjon.

I en senere artikkel presenterte forskere fra den samme gruppen en hypotese om at utvikling av lungeskade etter traume var avhengig av aktivering av TLR4 i tarmepitelet (27). De så at traume mot underekstremiteter og samtidig blødningssjokk induserte stress i tarmepitelet som førte til celledød hos enterocytene og økte nivåer av HMGB1 både

lokalt og systemisk. Mus som manglet TLR4 i epitel i GI-traktus hadde lavere HMGB1-konsentrasjon i serum og var beskyttet mot å utvikle akutt lungeskade. Det samme ble oppnådd ved behandling med en TLR4-inhibitor før traumet.

Oppsummert viser funn i eksperimentelle modeller at HMGB1 er en kausal faktor for overveldende systemisk inflammasjon både ved sepsis og etter traume, at den mønstergjenkjennende TLR4-reseptoren ser ut til å være viktig for HMGB1-utløst systemisk inflammasjon, og at blokade av HMGB1 reduserer organskade og øker overlevelse.

HMGB1 ved traume og blødningssjokk hos mennesker

Cohen et al. publiserte i 2009 en prospektiv observasjonell studie av sammenhengen mellom plasmakonsentrasjonen av HMGB1 og organsvikt hos 168 traumepasienter (33). Blodprøver ble tatt innen 40 minutter etter skadetidspunktet. Forfatterne fant at konsentrasjonen av HMGB1 i plasma korrelerte med anatomisk skadegrad (Injury Severity Score, ISS), fysiologisk derangering (negativ base excess, BE) og grad av sekundær organsvikt. Senere er det imidlertid publisert studier som ikke har klart å reprodusere resultatene (34, 35), men disse har få inkluderte pasienter.

I en prospektiv observasjonell kohortstudie av pasienter med alvorlig thoraxskade fra 2014 (36) viste blodprøver tatt på dag 3, 5 og 7 høyere HMGB1-nivåer hos pasienter som fikk sepsis eller multiorgansvikt i forløpet sammenlignet med pasienter uten. Det ble ikke observert noen gruppeforskjell på dag 1. Multivariabel analyse viste at HMGB1 og ISS var uavhengige prediktorer for utvikling av sepsis og multiorgansvikt. Forfatterne foreslo at daglige målinger av HMGB1-konsentrasjon kan være nyttig for å fange opp komplikasjoner.

Fysiologien de første timene etter alvorlig skade er svært dynamisk. Det er derfor tenkelig at systemisk konsentrasjon av HMGB1 kan gjennomgå store endringer i denne perioden, og at dette kan ha medvirket til sprikende resultater i tidligere studier. Ottestad et al. ønsket derfor å kartlegge den tidlige konsentrasjonskinetikken etter traume i detalj (37). I et materiale med hyppige serielle prøver fra 136 traumepasienter ble det påvist to distinkte faser av HMGB1-frisetting.

Konsentrasjonen av HMGB1 umiddelbart etter skade hadde en halveringstid på bare 26 minutter og viste ingen sammenheng med klinisk resultat i en multivariabel modell. Mange av pasientene med alvorlig skade og fysiologisk derangering (lav BE) ved innleggelse hadde i tillegg en sekundær fase med maksimal HMGB1-konsentrasjon 3–6 timer etter traumet. Arealet under konsentrasjonskurven i denne fasen var en sterk prediktor for organsvikt og gjorde anatomisk skadegrad og fysiologisk derangering insignificant. Forfatterne spekulerer følgelig på om HMGB1 er mediator for de kombinerte negative effektene av anatomisk og fysiologisk skade hos traumepasienter. Funnene av to distinkte faser med ulik prognostisk verdi understreker også at det er usikkert å basere konklusjoner på enkeltmålinger av biomarkører ved dynamiske tilstander.

HMGB1 ved sepsis hos mennesker

I 2005 gjorde Sundén-Cullberg et al. en prospektiv observasjonell kohortstudie hos 64 pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk (38). Blodprøver ble tatt ved innleggelse, og etter 1, 2, 4 og 6 døgn. Resultatene viste at i likhet med funn hos septiske mus holdt HMGB1-konsentrasjonen seg høy på alle måletidspunktene. Noen sammenheng mellom HMGB1-nivåer og alvorlighet av infeksjon fant de imidlertid ikke.

I en annen prospektiv observasjonell kohort fra 24 intensivavdelinger analyserte man blodprøver fra 247 pasienter med alvorlig sepsis ved innleggelse og fra 210 av dem etter 3 dager (39). HMGB1-nivåene var signifikant høyere hos pasienter med alvorlig sepsis enn hos friske kontroller, men det var ingen signifikant forskjell mellom overlevende og døde.

I en tredje prospektiv observasjonell kohort undersøkte man HMGB1 i arterielle blodprøver fra 42 pasienter med septisk sjokk (40). Prøvene ble tatt innen 12 timer etter innleggelse ved intensivavdeling, og deretter dag 3, 7 og 14. HMGB1-nivået var positivt korrelert med SOFA-score, laktat og prokalsitonin. Det var ingen signifikant sammenheng mellom HMGB1-nivå ved innleggelse og dødsfall i forløpet, men hos de som døde så man en økning i HMGB1-konsentrasjoner fra dag 1 til dag 3, og på dag 3 kunne HMGB1-nivå skille mellom de som overlevde og døde med 66% sensitivitet og 67% spesifisitet.

Diskusjon

Eksperimentelle modeller har vist at HMGB1 er en kausal faktor for utvikling av overveldende systemisk inflammasjon og multiorgansvikt ved sepsis og traume. For begge tilstander har man også hos mennesker sett sammenheng mellom nivåer av HMGB1, død og grad av organsvikt. Ut fra disse funnene og det man vet om HMGB1s biologi er det nærliggende å tenke seg muligheter for terapi. Til tross for svært lovende resultater i mange dyremodeller har imidlertid blokade av HMGB1 hittil ikke vært testet i kliniske studier.

Det er velkjent at mange forskjellige molekyler bidrar til immunresponsen som sees ved alvorlig infeksjon og etter traume, men stadig flere studier har bekreftet at HMGB1 er en sentral mediator for overveldende systemisk inflammasjon. En dypere forståelse av rollene til isoformene av HMGB1 i ulike stadier i sykdomsprosessen fremstår som nødvendig for vår forståelse og behandling av livstruende inflammasjon og organsvikt.

Hovedbudskap

- HMGB1 har en sentral rolle som mediator av overveldende systemisk inflammasjon i sepsis, traume og sjokk
- Det er en klar sammenheng mellom høye nivåer av HMGB1 og skade i organer som initialt ikke har vært skadet
- Ulike isoformer av HMGB1 har forskjellige inflammatoriske egenskaper
- Blokade av HMGB1 med antistoffer gitt i et klinisk tilgjengelig tidsvindu viser lovende resultater i dyremodeller av bl.a. sepsis og traume, men ingen kliniske forsøk har vært gjennomført hittil

Litteratur

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259-72.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
3. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-65.
4. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
5. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1-5.
6. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): Nuclear weapon in the immune arsenal. *Nature Reviews Immunology* 2005; 5: 331-42.
7. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-51.
8. Yang H, Wang H, Chavan SS, et al. High Mobility Group Box Protein 1 (HMGB1): The prototypical endogenous danger molecule. *Mol Med* 2015; 21 Suppl 1: S6-s12.
9. Venereau E, Schiraldi M, Ugucioni M, et al. HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation. *Mol Immunol* 2013; 55: 76-82.
10. Musumeci D, Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 347-57.
11. Venereau E, De Leo F, Mezzapelle R, et al. HMGB1 as biomarker and drug target. *Pharmacol Res* 2016; 111: 534-44.
12. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 139-62.
13. Lee SA, Kwak MS, Kim S, et al. The role of high mobility group box 1 in innate immunity. *Yonsei Med J* 2014; 55: 1165-76.
14. Parrish W, Ulloa L. High-mobility group box-1 isoforms as potential therapeutic targets in sepsis. *Methods Mol Biol* 2007; 361: 145-62.
15. Andersson U, Yang H, Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22: 263-77.
16. Deng M, Tang Y, Li W, et al. The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity* 2018; 49: 740-53.e7.
17. Andersson U, Ottestad W, Tracey K. Extracellular HMGB1: A therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? *Molecular Medicine April 2020; in press*
18. Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 296-301.
19. Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12351-6.
20. Kim YM, Park EJ, Kim JH, et al. Ethyl pyruvate inhibits the acetylation and release of HMGB1 via effects on SIRT1/STAT signaling in LPS-activated RAW264.7 cells and peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol* 2016; 41: 98-105.
21. Wu CX, He LX, Guo H, et al. Inhibition effect of glycyrrhizin in lipopolysaccharide-induced high-mobility group box 1 releasing and expression from RAW264.7 cells. *Shock* 2015; 43: 412-21.
22. Yang H, Wang H, Ju Z, et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. *J Exp Med* 2015; 212: 5-14.
23. Folkehelseinstituttet. Dødsårsaksregisteret: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/> (15.01. 2018).
24. Shimazaki J, Matsumoto N, Ogura H, et al. Systemic involvement of high-mobility group box 1 protein and therapeutic effect of anti-high-mobility group box 1 protein antibody in a rat model of crush injury. *Shock* 2012; 37: 634-8.
25. Yang R, Harada T, Mollen KP, et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock. *Mol Med* 2006; 12: 105-14.
26. Levy RM, Mollen KP, Prince JM, et al. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1538-44.
27. Sodhi CP, Jia H, Yamaguchi Y, et al. Intestinal epithelial TLR-4 activation is required for the development of acute lung injury after trauma/hemorrhagic shock via the release of HMGB1 from the gut. *J Immunol* 2015; 194: 4931-9.
28. Kim JY, Park JS, Strassheim D, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L958-65.
29. Okuma Y, Liu K, Wake H, et al. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2012; 72: 373-84.
30. Zhou Y, Li Y, Mu T. HMGB1 neutralizing antibody attenuates cardiac injury and apoptosis induced by hemorrhagic shock/resuscitation in rats. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 1150-60.
31. Ruan X, Darwiche SS, Cai C, et al. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates immunosuppression after peripheral tissue trauma: attenuated T-lymphocyte response and increased splenic CD11b (+) Gr-1 (+) myeloid-derived suppressor cells require HMGB1. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 458626.
32. Xu L, Zhao K, Shen X, et al. Blockade of extracellular High-Mobility Group Box 1 attenuates systemic inflammation and coagulation abnormalities in rats with acute traumatic coagulopathy. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2561-70.
33. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2009; 13: R174.
34. Peltz ED, Moore EE, Eckels PC, et al. HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock* 2009; 32: 17-22.
35. Giannoudis PV, Mallina R, Harwood P, et al. Pattern of release and relationship between HMGB-1 and IL-6 following blunt trauma. *Injury* 2010; 41: 1323-7.
36. Wang XW, Karki A, Zhao XJ, et al. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 133.
37. Ottestad W, Rognes IN, Pischke SE, Mollnes TE, Andersson U, Eken T. Biphasic release of the alarmin HMGB1 early after trauma predicts outcome and implies novel therapeutic options. *Crit Care Med* 2019; 47: e614-e622
38. Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 564-73.
39. Karlsson S, Pettila V, Tenhunen J, et al. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1046-53.
40. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1347-53.



Anne Berit Guttormsen

Overlege, professor, KSK,
Haukeland universitetssykehus og klinisk institutt 1, UiB
anne.guttormsen@uib.no

Spravato (Esketamin), anestesimiddel med ny funksjon

Ny medisin mot depresjon er sjelden vare, siste gang for ca 30 år siden. Det står ikke i stil med at depresjon er en sykdom som rammer 4-7% av Norges befolkning. Enda mer nedslående er at hos ca 30% av pasientene virker ikke konvensjonell antidepressiv behandling.

Ved en tilfeldighet ble det på 2000 tallet oppdaget at Ketamin hadde en antidepressiv effekt hos noen pasienter med depresjon. Antakelsen ble fulgt opp og har nå 20 år seinere ført til et godkjent medikament mot behandlingsresistent depresjon, Spravato (Esketamin) markedsført av Janssen.

Ketamin ble introdusert som anestesimiddel på 1960 tallet og ble brukt på slagmarken under Vietnamkrigen. Daglig bruker vi anestesileger Ketamin for å døyve prosedyrerelaterte smerter, til å innlede utblødde pasienter og til å potensiere smertebehandling. Som anestesimiddel er medikamentet velprøvd.

FDA godkjente Spravato (Janssen) 15. mars 2019 og nå er Spravato også godkjent av Legemiddelverket i Norge til bruk hos pasienter med alvorlig depresjon, dvs pasienter som ikke har hatt effekt av konvensjonelle antidepressiva. Medikamentet er underlagt strenge restriksjoner pga et stort misbrukspotensiale. Spravato, som administreres som neseppray, er kostbart (tabell 1), noe som nok sammen med restriksjoner for bruk vil gjøre implementering av behandlingen utfordrende både for pasient og behandler. DPS-akutt på Kalnes har tatt i bruk behandlingen, ikke med spray, men med en i.v infusjon som varer i 40 minutter. Erfaringene fra Kalnes er gode og behandlingen etableres nå som et tilbud.

En utfordring med dagens medisiner mot depresjon er at det tar mange uker før en kan forvente effekt. Ketamin derimot har effekt i løpet av timer og effekten kan vare i flere dager.



Hvordan virker Ketamin hos pasienter med depresjon

Effekten av Ketamin er ikke fullstendig kartlagt. Medikamentet er en ikke selektiv NMDA antagonist som blokkerer GABA interneuroner og aktiverer alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) reseptoren. Aktivering av AMPA fører til produksjon av nevrotrofinet brain-derived neurotrophic factor (BDNF), en vekstfaktor som fører til at det oppstår flere forbindelser mellom nevronene, såkalt synaptogenese. Dette er en prosesser som en formoder påvirker humør, kognisjon og tankemønstre. Det er også mye som tyder på at Ketamin virker antiinflammatorisk noe som også kan være et ledd i medikamentets antidepressive effekt.

Dette er spennende, men jeg tror pris og logistikk blir en utfordring i forhold til å gjøre denne behandlingen tilgjengelig for mange.

Kilder

Felleskatalogtekst <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spravato-janssen-670393>

<https://forskning.no/psykiske-lidelser/na-er-ketamin-godkjent-som-legemiddel-mot-depresjon-i-norge/1622252>

<https://sykehuset-ostfold.no/nyheter/ny-behandlingsmetode-mot-depresjon>

Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–354

Salahudeen M. S., Wright C. M., Peterson G M. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf* 2020, Vol. 11: 1–23.

Spravato

Janssen

Antidepressiv, NMDA-antagonist.
N06A X27 (Esketamin)

A ▼
▼
▼
▼

i Opplæringsmateriell og veiledning ved bruk

Indikasjoner | Dosering | Kontraindikasjoner | Forsiktighetsregler | Interaksjoner | Graviditet, amming og fertilitet | Bivirkninger | Overdosering og forgiftning | Egenskaper og miljø | Utleveringsbestemmelser | Pakninger, priser, refusjon og SPC

NESESPRAY, oppløsning 28 mg: Hver nesespraybeholder (2 sprayer) inneh.: Esketamin 28 mg, sitronsyremonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner

I kombinasjon med et SSRI eller SNRI, til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst 2 forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.

Indikasjoner sakset fra Felleskatalogen

Pakninger, priser, refusjon og SPC

Spravato, NESESPRAY, oppløsning:

Styrke	Pakning Varenr.	SPC ¹	Refusjon ² Byttegruppe	Pris (kr) ³	R.gr. ⁴
28 mg	1 stk. (nesespraybeholder) 432424		- -	2643,70	A
	2 stk. (nesespraybeholder) 541206		- -	5227,40	A
	3 stk. (nesespraybeholder) 459285		- -	7811,10	A

¹ Lenkene går til godkjente preparatomtaler (SPC) på Legemiddelverkets nettside. Legemidler sentralt godkjent i EU/EØS lenkes til preparatomtaler på nettsiden til The European Medicines Agency (EMA). For sentralt godkjente legemidler ligger alle styrker og legemiddelformer etter hverandre i samme dokument.

² Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO [☑](#).

³ Angitt pris er maksimal utsalgspris fra apotek. Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne *. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

⁴ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

Pris, sakset fra Felleskatalogen



William Ottestad

Overlege ved Luftambulanseavdelingen,
Prehospital klinikk, Oslo universitetssykehus
williamottestad@gmail.com

PhD Sammendrag

HMGB1 AND IL-33 KINETICS IN TRAUMA AND HEMORRHAGIC SHOCK. A PROSPECTIVE STUDY IN TRAUMA PATIENTS.

Title of the dissertation: HMGB1 and IL-33 kinetics in trauma and hemorrhagic shock. A prospective study in trauma patients.

PhD degree conferee: William Ottestad

Degree-conferring university and department/section: University of Oslo, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine and Department of Anaesthesiology, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway.

Main supervisor: Professor Torsten Eken, Division of Critical Care, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway and Department of Anaesthesiology, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway.

Co-supervisor: Professor Ulf E. Kongsgaard, Division of Critical Care, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway and Department of Anaesthesiology, Oslo University Hospital Radiumhospitalet, Oslo, Norway.

Date of defense: 18.06.20

Opponents: Richard P. Dutton, MD, MBA, Chief Quality Officer US Anesthesia Partners, Dallas TX, USA. Associate professor Peder Olofsson, MD, PhD, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Abstract: Trauma is the main cause of death for people under 40 years, with a considerable death toll even if patients arrive in hospital alive. Hemostatic resuscitation and damage-control surgery has reduced early deaths, however secondary complications, including respiratory distress syndrome, multiple organ failure and nosocomial infections remain significant causes of morbidity and mortality. These events have been linked to unbridled systemic inflammation and are the result of innate immune system activation.

A group of proteins referred to as alarmins are thought to be the most proximal mediators of the inflammatory response to injury. Alarmins

are constitutively expressed proteins that harbor important housekeeping functions within the cell, however once released to the extracellular space from damaged or stressed cells they function as a “mayday signal” that initiates the innate immune response. Several alarmins have been described, among them high mobility group box protein 1 (HMGB1), interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin 33 (IL-33), heat-shock proteins and S100 proteins.

This research effort focused in particular on HMGB1. HMGB1 has been subject to intense research for its role in sterile inflammation, and is considered to be an archetype alarmin. The causal relationship between HMGB1 and systemic inflammation is well established in numerous in vitro and in vivo models, and antibody-based HMGB1 antagonism in rodent models of trauma attenuates systemic inflammation and dramatically increases survival. Additionally we investigated the role of the novel alarmin IL-33 in human trauma due to its expression in barrier

tissues and vascular endothelium. At the time of the inception of this project, detailed HMGB1 and IL-33 kinetics in human trauma was largely unexplored.

Our main goal was to generate high resolution observational data, providing solid statistical relationships between the alarmins HMGB1 and IL-33 and outcome in terms of organ failure and survival after trauma. The research groups forming the backbone of this project at Oslo University Hospital, the University of Oslo, and the Karolinska Institute have studied HMGB1 kinetics after trauma in a unique series of 1094 blood samples from 136 patients with a broad spectrum of injuries and outcomes.¹ We coupled this information to data from the Oslo University Hospital Trauma Registry and found that levels of HMGB1 were highly correlated with adverse outcome. HMGB1 release after trauma exhibited a biphasic pattern. Surprisingly, a delayed release of HMGB1 3–6 hours after injury predicted outcome, and thus we identified a potential clinically accessible time window for targeting HMGB1 after trauma in humans, opening up for exciting future perspectives. In cooperation with the Department of Immunology at Oslo University Hospital, we explored IL-33 kinetics in the same series of blood samples, and observed a rapid and transient release of IL-33 in a subset of critically injured patients.² Finally, we found that the protein soluble suppression of tumorigenicity receptor 2 (sST2), the decoy receptor of IL-33, exhibited an inverse kinetic pattern to IL-33.

There is currently no standard operating procedure for pre-analytical handling of

clinical HMGB1 samples, despite that pre-analytical conditions account for a substantial part of the overall error rate in laboratory testing. Several studies have explored HMGB1 concentrations in trauma patients utilizing standard Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), however there is a considerable variation in reported concentrations and kinetics even in comparable patient populations. We hypothesized that choice of sample material or differences in pre-analytical conditions could account for some of these reported differences. Therefore a methodological study assessing the impact of pre-analytical conditions and sample material was performed.³ We found that HMGB1 concentrations in arterial and venous samples cannot be directly compared, and concentration values in plasma and serum must be compared with caution due to wide limits of agreement. Although HMGB1 levels in clinical samples from trauma patients are fairly stable, strict adherence to a pre-analytical protocol is advisable in order to protect sample integrity.

The thesis is based on the following papers:

1. William Ottestad, Ingrid N. Rognes, Soeren E. Pischke, Tom E. Mollnes, Ulf Andersson, Torsten Eken. Biphasic release of the alarmin High Mobility Group Box 1 protein early after trauma predicts poor clinical outcome. *Crit Care Med.* 2019 Aug;47(8):e614-e622. doi: 10.1097/CCM.0000000000003800.
2. Olav Sundnes, William Ottestad, Camilla Schjalm, Peter Lundbäck, Lars la Cour Poulsen, Tom Eirik Mollnes, Guttorm Haraldsen, Torsten Eken. Rapid systemic surge of IL-33 after severe human trauma. Submitted manuscript
3. William Ottestad, Ingrid N. Rognes, Erlend Skaga, Cassandra Frisvoll, Guttorm Haraldsen, Torsten Eken, Peter Lundbäck. HMGB1 concentration measurements in trauma patients: assessment of preanalytical conditions

and sample material. *Mol Med.* 2019 Dec 31;26(1):5. doi: 10.1186/s10020-019-0131-0.



Hans Flaatten

Overlege, professor, Haukeland universitetssykehus
hans.flaaatten@uib.no

Ny norsk veileder om «intensiv-prioritering» på trappene

I november 2020 sendte Helsedirektoratet ut et høringsutkast (figur 1) med svært kort responstid. Et bredt utvalg sammensatt av ulike typer helsepersonell og andre hadde siden juni arbeidet med forslag til en mer konkret veileder for prioritering i situasjoner hvor det er flere pasienter enn ressurser. Også våre fagmiljø var med i dette arbeidet. Dessverre var høringsfristen mer kort enn vanlig, og i Helse Bergen fikk vi 3 dager før dette måtte sendes. Vi rakk likevel å lese rapporten grundig, og etter en rask runde til nivå 2 ledere, skrev undertegnede på vegne av foretaket et høringsvar, noe redaktøren har bedt meg omtale i NAForum.

Fra rapporten:

Denne beskriver bakgrunn for problemområdet, og at vi i en presset situasjon, eksempelvis under en pandemi, vil kunne oppleve lokalt, regionalt og nasjonalt at vi ikke har tilstrekkelige ressurser til å gjennomføre intensivbehandling som ønsket. Dette er selvsagt en svært stressende situasjon, først og fremst for pasienter og pårørende, men også i stor grad for det helsepersonell som det forventes skal ta slike beslutninger. Veilederen (som jeg vil kalle

høringsutkastet) beskriver utviklingen som vi kan gjennomgå i en pandemi ved hjelp av tre «situasjonsbilder»:

- Normalsituasjonen hvor kapasiteten er lite påvirket og vi langt på vei kan utføre intensivbehandling som vanlig
- Alvorlig kapasitetsbrist (fase 1) hvor vi har alvorlig begrenset kapasitet og ikke kan tilby intensivbehandling til alle som ville fått det i en normalsituasjon
- Kritisk kapasitetsbrist (fase 2) slik at enda færre pasienter kan tilbys intensivbehandling. Det blir også nødvendig å vurdere mer systematisk om intensivbehandling bør avsluttes.

Pasienter i fase 1 foreslås gruppert etter forventet gjenstående levetid og hvor gruppe A vil ha forrang før gruppe B og C.

- A. Pasienter som før den akutte sykdommen hadde en forventet restlevetid lengre enn 12 måneder og som ikke har en eller flere kroniske tilstander som medfører en betydelig nedsatt mulighet for å overleve en akutt sykdom som krever intensivbehandling.
- B. Pasienter som før den akutte sykdommen hadde en forventet restlevetid

på 6-12 måneder. Pasienter som har en eller flere kroniske tilstander som medfører en betydelig nedsatt mulighet for å overleve en akutt sykdom som krever intensivbehandling.

C. Pasienter som før den akutte sykdommen hadde en forventet restlevetid på under 6 måneder.

I fase 2 vil en kun behandle pasienter fra gruppe A, men veilederen beskriver at det også vil være aktuelt å prioritere innad i denne gruppen, også da og inkludere pasienter som allerede får intensivbehandling.

Vurdering

Det følgende er noe betraktninger vi i Helse Bergen gjorde oss etter en gjennomlesning og en kort høringsrunde. Vi støtter selvsagt at en slik nasjonal veileder kommer, da det er viktig at prioriteringer og vurderinger innad i landet utføres på samme etiske grunnlag og med de samme føringer.

Det vi savnet var blant annet:

En presisering:

En slik prioritering av intensivpasienter kan under stress ikke bare gjelde eksempelvis pandemipasienter. Også andre potensielle intensivpasienter som

under normale omstendigheter ville fått intensivbehandling må prioriteres på samme måte. Dette er det viktig å kommunisere til alle «brukeravdelinger»

Opplysning og høring i befolkningen

Da spesielt tiltakene i fase 2 aldri før har vært brukt i Norge, synes vi det vil være riktig med en grundig «folkeopplysning» om hvordan helsevesenet vil håndtere en krise hvor vi ikke har nok ressurser. Det var ingen plan for dette i høringsnotatet, noe vi mener burde være der. En forankring i «folket» vil gjøre gjennomføring av prioriteringene lettere for de som skal utføre disse.

Hvem skal forestå prioritering?

Helse Bergen skriver i sin høring at det er viktig at det ikke forventes at helsepersonell og spesielt leger, gjør prioriteringer i slike situasjoner på ikke medisinske kriterier. Vi uttrykker forståelse for at samfunnet som sådan ønsker at det prioriteres med tanke på nytte for samfunnet, slik som gjenstående leveår (de med mest forventet leveår prioriteres først) og noen ganger også betydning for storsamfunnet (enslige forsørgere for små barn, samfunnsviktige yrker etc), men dette er ikke medisinske prioriteringer og bør som sådan utføres av andre. Vi foreslår derfor at de kliniske etiske komiteer, som alle norske sykehus har, styrkes i starten av en pandemi med medlemmer som kan representere samfunnet som sådan, og at disse er tett på de kliniske miljøer hvis det skal gjøres prioriteringer ut over rent medisinske.

Vi problematiserer også det at vi blir forventet å prioritere mellom pasienter



som alle vil kunne overleve intensivbehandling, selv om de kan være i ulike faser av behandlingen. Det å aktivt avslutte en intensivbehandling ved eksempel å avslutte respiratorbehandling hos en pasient for å gi til en annen er en aktiv handling som vi er usikre på krysser en grense vi som intensivleger ikke bør overskride. I slike situasjoner

må og skal ikke vi som leger stå alene med en slik byrde, jamfør ovenfor.

I skrivende stund er prioriteringsveilederen til behandling etter høringsrunden, så får vi se hva som eventuelt bli endret i den endelige utgaven. Uansett ligger et betydelig arbeide med å forankre og kommunisere dette til befolkningen.



Tone Høivik

Anestesiolog, seksjonsoverlege Postoperativ seksjon og
Seksjon smertebehandling og palliasjon,
Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland Universitetssjukehus
tone.gulli.hoivik@helse-bergen.no

RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV AKUTTE OG PROSEDYRERELATERTE SMERTER HOS BARN OG UNGDOM

Retningslinjer for behandling av akutt smerte hos barn og ungdom har lenge vært etterspurt.

Etter diskusjon rundt erstatning av bruk av kodein i 2014, ble Helsedirektoratet og Nasjonalt Legemiddelnettverk for barn («Nettverket»), enige om at Nettverket, i samarbeid med fagmiljøet, skulle utarbeide slike retningslinjer. Arbeidet har tatt tid, men er nå ferdigstilt!

Retninglinjene omhandler både ikke-medikamentell og medikamentell behandling av akutt- og prosedyrerelatert smerte hos barn og unge fra 0-18 år. Smertebehandling av premature og syke nyfødte er en spesialistoppgave og omfattes ikke av dette dokumentet. Smertebehandling som kun styres av anestesipersonell er også omtalt, men noe mindre utfyllende.

Usikkerhet rundt hva som er god og sikker smertelindring hos barn, bunnar bl.a i at flere legemidler til barn brukes utenfor godkjenning i forhold til norsk markedsføringstillatelse, dvs at sikkerhet og effekt av legemidlene ikke er dokumentert i kliniske studier som tilfredsstillende myndighetenes krav. Legemidlene kan imidlertid være

godkjent i andre land. Legemidler som kun er godkjent til voksne brukes også til barn, kanskje på annen indikasjon eller på annen administrasjonsmåte, såkalt «off-label» bruk. Dette er både lovlig og nødvendig, men må være forankret i god klinisk praksis, erfaringer og ha vitenskapelig støtte.

I tillegg er det dessverre fortsatt manglende kompetanse både når det gjelder vurdering av smerteintensitet, kartlegging av smerte og prinsipper for god smertelindring, både i og utenfor sykehus.

Disse retningslinjene vil helt eller delvis kunne tilpasses lokale forhold og rutiner og forankres i ledelsen der de tas i bruk. De er utarbeidet etter bidrag og gjennomlesning fra fagpersoner fra ulike fagmiljø i flere deler av landet. Redaksjonen har bestått av 5 personer fra denne arbeidsgruppen. Ingrid Grønlie og Margrete Einen, begge sykehusfarmasøyter på HUS og tilknyttet Nettverket, har vært prosjektledere.

Dosering og anbefalinger for bruk av medikamenter er basert på oppslagsverk, litteratur, publiserte retningslinjer, BNF for Children og det nederlandske Kinderformularium.



Nasjonalt kompetansenettverk
for legemidler til barn

Behov for revisjon vil bli vurdert fortløpende, og skal gjøres i regi av Nettverket og redaksjonen i samarbeid med forfatterne av de ulike kapitlene.

Retningslinjene er publisert på Nettverkets hjemmeside https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/Documents/Smerteretningslinjer/Smerteretningslinje_versjon_1.pdf og i Helsebiblioteket <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/smertevurdering-av-barn>

Kommentarer og spørsmål kan rettes til redaksjonen på mail: post@legemidlertilbarn.no.

Vi håper at dette vil være et nyttig verktøy for helsepersonell som skal behandle akutte smerter eller gjennomføre smertefulle prosedyrer hos barn, både i ulike sykehusavdelinger, på legekontor og på legevakt.

Arbeidsgruppe / forfattere:

Christina Brudvik, spesialist i allmennmedisin, fastlege, legevaktlege og professor ved Klinisk Institutt 1, Universitetet i Bergen, styringsgruppemedlem i Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Margrete Einen, sykehusfarmasøyt, avdeling for Farmasøytiske tjenester, Sjukehusapoteket i Bergen og Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Ingrid Grønlie, spesialist i Sykehusfarmasi, Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Tone Høivik, anestesiolog, seksjonsoverlege Postoperativ seksjon og Seksjon smertebehandling og palliasjon, Kirurgisk serviceklinik, Haukeland Universitetssjukehus

Knut-Helge Kaspersen, overlege barne- og ungdomsavdelingen UNN Tromsø, styringsgruppemedlem i Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Ulf Mostad, seksjonsoverlege barneanestesi/intensivmedisin, Klinikk for anestesi og intensivmedisin, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

Anne Berle Robstad, spesialfysioterapeut, Fysioterapiavdelingen, Ortopedisk klinikk, Helse Bergen HF

Anja Hetland Smeland, barnesykepleier, fag og forskningssykepleier, Kirurgisk avdeling for barn, Oslo universitetssykehus

Irene Haugen Ødegård, sykehusfarmasøyt, sjukehussekspedisjonen, Sjukehusapoteket i Bergen

Redaksjon

Christina Brudvik, Margrete Einen, Ingrid Grønlie, Tone Høivik, Knut-Helge Frostmo Kaspersen og Irene Haugen Ødegård (til februar 2018)

Nyttige linker

BNF for children: Elektronisk tilgjengelig for sykehus med barneavdelinger

<https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/oppslagsverk/Sider/BNF-for-Children.aspx>

Kinderformularium (kan leses på norsk om den åpnes i Google Chrome)

www.kinderformularium.nl

www.legemidlertilbarn.no

www.helsebiblioteket.no

Behandling av langvarige smerter hos barn:

WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_perspainchild/en/

Palliasjon til barn:

Nasjonal faglig retningslinje for palliasjon til barn og unge: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-til-barn-og-unge>

https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/Documents/Smerte-retningslinjer/Smerte-retningslinje-versjon_1.pdf

Illustrasjonsfoto



William Packer

Overlege, anestesivdelingen, UNN Harstad
William.James.Packer@unn.no

Zambia Anaesthesia Development Project

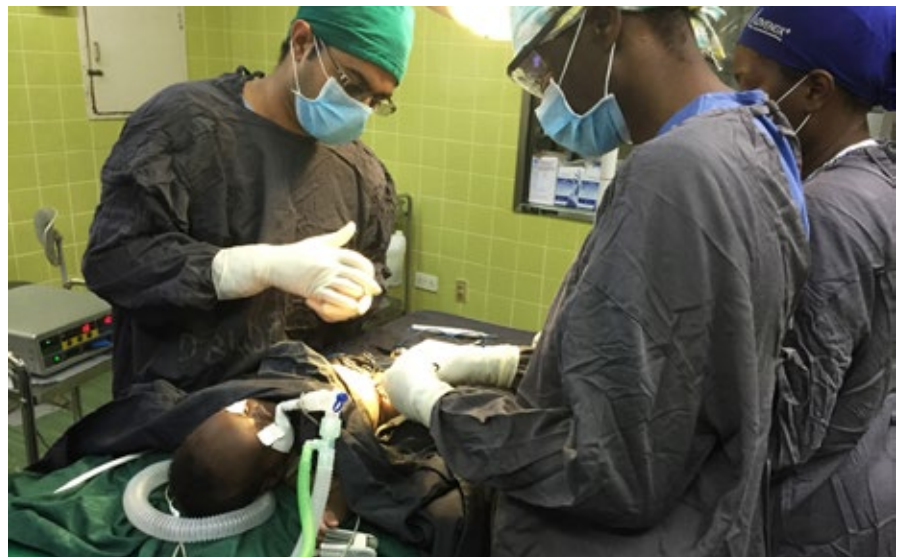
I mitt siste år som LiS, jobbet jeg i seks måneder med Zambia Anaesthesia Development Project (ZADP) ved University Teaching Hospital i Lusaka, hovedstaden i Zambia. Dette innebar å jobbe på operasjon og intensiv, tilby klasseromsundervisning samt gi støtte til zambiske LiS.

ZADP ble grunnlagt i 2012 for å støtte opplæringen av anestesileger i Zambia hvor det ikke hadde vært en eneste lege utdannet i anestesi siden 1964. Denne mangelen på anestesiansatte var så alvorlig at bare 10-15% av operasjonene kunne bli gjennomført. Et 4-årig utdanningsløp i anestesi ble introdusert i 2012 og flere leger har nå gjennomført spesialisering. Men selv nå er det bare 38 anestesileger i hele landet med en befolkning på 14 millioner.

Sykdoms- og skadebildet er ganske forskjellig fra Norge og det er mange pasienter som kommer sent til sykehus med langt fremskredet sykdom. Dette førte til at jeg ble involvert i behandlingen av omfattende kreftsvulster i munn, papillomer i luftveier med stridor, samt store traumetilfeller. På fødeavdelingen behandlet jeg eklampatisk anfall og massiv blødning uten å ha tilgang på blodprodukter. Pediatrisk anestesi varierte fra gastroschisis hos undervektige nyfødte til VP-shunts for hydrocephalus. Mange av disse tilstandene ville jeg ellers ikke sett i Norge.



ATLS kurs, University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia



Et 18 måneder gammel barn puster halotan spontant gjennom Mapleson F circuit (T-piece)



Zambiske intensivsykepleiestudenter tar en eksamen



Operasjonstue.

I løpet av disse seks månedene brukte jeg mindre kjente medisiner som halotan og pankuron, i tillegg til å måtte gå tilbake til det grunnleggende innen regionalanestesi og kun stole på klinikk i fraværet av adekvat monitorering. På mange måter var anestesen enklere, men overordnet mye mer utfordrende. Fordampere var ikke kalibrerte, og å gi bedøvelse uten ET-overvåking følte i starten som å kjøre i blinde. Ampullene med suksametonium og oksytocin hadde sporadisk effekt etter å ha vært lagret i kjøleskap med ujevn strømtilførsel. Utenfor operasjonssalen ledet jeg ukentlige LiS-undervisningssamlinger og hjalp til med å organisere og undervise på de internasjonale kursene SAFE-Obs og Lifebox. Læring gikk begge veier, og jeg lærte mye fra folk med langt mer kompetanse på å jobbe i et begrenset ressursmiljø.

Daglig tilsyn med mindre erfarne anestesileger ga meg et verdifullt mellomtrinn i forberedelse for å bli overlege. I tillegg var det også en stor prøvelse av mine kommunikasjonsevner og min kultursensitivitet. Dette spesielt siden jeg kommer fra Storbritannia som har en skammelig historie av kolonialisme og undertrykkelse i Zambia. I denne forbindelsen vil det kanskje være litt lettere for nordmenn å delta i dette prosjektet og samarbeide med zambiere.

På fritiden var det mulighet for campingturer ved elven Zambesi, helgeturer til de spektakulære Victoria-fossene og safariturer. Zambia er et forholdsvis trygt land og er mye mindre voldelig enn nabolandene Kongo og Zimbabwe. Derimot er livet sør i Afrika forbundet med høy risiko og kan være veldig uforutsigbart. Noen i

gruppen vår var for eksempel involvert i en bilulykke på Lusakas farlige veier og andre hadde et veldig nært møte med en dødelig Black Mamba. På sykehuset følte jeg meg heldigvis alltid profesjonelt støttet av kollegaer. Til enhver tid jobbet det 4-6 internasjonale leger der, vanligvis også med én ekstra veiledende britisk overlege.

Effekten av utenlandsk finansiering og en frivillig arbeidskraft med varierende engasjement er komplekst og sammensatt. Inntil jeg så det med egne øyne, hadde jeg nok ikke trodd at utenlandsk bistand aktivt kunne hindre utvikling og bidra til korrupsjon. Imidlertid tør jeg ærlig påstå at ZADP er annerledes i så måte, og de er både ansvarlige og bærekraftige. Jeg anbefaler prosjektet til enhver LiS eller overlege som ønsker å gjøre noe fantastisk og veldig annerledes i 6 til 12 måneder.

ZADP er et internasjonalt prosjekt og åpent for søknader fra alle nasjonaliteter. Rekruttering foregår på årsbasis, for alle anestesileger med 4 eller flere års anestesierfaring. Mer informasjon og hvordan man søker, kan finnes på nettstedet til Global Anaesthesia Development Project <https://gadppartnerships.com/>

Å bo i utlandet og oppleve Zambias ekstraordinære kultur og natur er noe jeg aldri vil glemme. Gjennom mine erfaringer, både på godt og vondt, fikk jeg utrolig mye igjen for mine 6 måneder i Zambia, profesjonelt, men også personlig. Det viktigste er likevel håpet om at jeg fikk gjort små endringer som er både positive og langvarige ved University Teaching Hospital.



University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia



University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia



Å jobbe med flow limited/time cycled respiratorer var utfordrende i begynnelsen



Operasjonsavdeling



ATLS kursledere og deltakere



Safaritur!



Operasjonsstue



Campingtur ved elven Zambesi



Cyanokit

SERB

Antidot.

V03A B33 (Hydroksokobalamin, Vitamin B12)

PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 5 g:

Hvert hetteglass inneh.: Hydroksokobalamin 5 g, saltseve.

Indikasjoner

Behandling av kjent eller mistenkt cyanidforgiftning. Skal administreres samtidig med adekvat dekontaminering og støttebehandling.

Dosering

Startdose: Skal gis som i.v. infusjon i løpet av 15 minutter.

Voksne: 5 g. **Barn:** Fra spedbarn til ungdom er startdosen 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g.

Kroppsvekt (kg)	5	10	20	30	40	50	60
Startdose							
g	0,35	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5	4,2
ml	14	28	56	84	112	140	168

Videre dosering: Avhengig av forgiftningens alvorlighetsgrad og klinisk respons kan det gis en 2. dose som i.v. infusjon. Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for 2. dose variere fra 15 minutter (for svært ustabile pasienter) til 2 timer. **Voksne:** 5 g. **Barn:** Fra spedbarn til ungdom er 2. dose 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g. **Maks. dose:** **Voksne:** 10 g. **Barn:** Fra spedbarn til ungdom er høyest anbefalt dose 140 mg/kg, maks. 10 g. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyre- og leverfunksjon:** Administreres kun som akuttbehandling i en livstruende situasjon, dosejustering er derfor ikke nødvendig, selv om sikkerhet og effekt ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Tilberedning/Håndtering: Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 200 ml væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning er anbefalt), og medfølgende steril overføringskanyle skal brukes. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller 5% glukose brukes. Vend og snu hetteglasset i minst 60 sekunder for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting av glasset kan føre til skumdannelse som gjør det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at partikler ikke sees. Det medfølgende intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen. Gjenta prosedyren om nødvendig med det andre hetteglasset.

Administrering: Til i.v. infusjon.

Forsiktighetsregler

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen. Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke oppstarten for tiltakene ovenfor. Tilstedeværelse og grad av cyanidforgiftning er ofte ukjent i utgangspunktet. Det finnes ingen lett tilgjengelig og rask blodprøve som kan bekrefte cyanidforgiftning. Behandlingsbeslutningene må tas på grunnlag av anamnese og/eller tegn og symptomer på cyanidforgiftning (se SPC). Kilder til cyanidforgiftning inkl. hydrogencyanid (blåsyre) og dets salter, cyanogener, inkl. cyanogene planter, alifatiske nitriler eller forlengte eksponering for natriumnitrosprussid. Brannskader, traume eller eksponering for andre giftige substanser kan forverre det kliniske bildet. Før Cyanokit gis anbefales å sjekke aktuelle pasienter for tilstedeværelse av følgende faktorer: Eksponering for røyk i et lukket område, sot rundt munn, nese og/eller orofarynx, endret mental status. I en slik situasjon er hypotensjon og/eller plasmalaktatkonsentrasjon ≥ 10 mmol/liter viktige indikasjoner på cyanidforgiftning. Behandling med Cyanokit skal ikke forsinke ved først å måle laktatkonsentrasjonen i plasma. En nytte-risikovurdering, mht. overfølsomhet for hydroksokobalamin eller vitamin B12 må gjøres før Cyanokit gis, da hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme. Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon og kalsiumoksalatkrystaller i urin kan forekomme. Dette kan kreve hemodialyse. Derfor skal regelmessig overvåking av nyrefunksjonen (inkl. blodureanitrogen og serumkreatinin) utføres til 7 dager etter behandlingsstart. Forbigående, vanligvis asymptomatisk blodtrykkssøkning kan forekomme. Størst økning i blodtrykk er observert mot slutten av en infusjon. Hydroksokobalamin vil senke cyanidkonsentrasjonen i blodet. Å dokumentere cyanidforgiftning kan være nyttig, men å bestemme cyanidkonsentrasjonen i blodet er ikke nødvendig og må aldri forsinke behandlingen med hydroksokobalamin. Ved planlagt måling av cyanidnivået i blodet anbefales blodprøvetaking før man starter behandlingen med Cyanokit. Hydroksokobalamin kan gi rød hudfarge, og kan derfor påvirke vurderingen av brannskader. Hudlesjoner, ødem og smerter er tydelige tegn på brannskader. Hydroksokobalamin kan påvirke bestemmelsen av laboratorieparametre (klinisk kjemi, hematologi, koagulasjon og urinparametre). Grad og varighet av denne påvirkningen kan variere med alvorlighetsgraden av forgiftningen. Forsiktighet er påkrevd ved rapportering og tolkning av laboratorieresultater siden resultatene kan variere betydelig mellom måleapparatene. Hydroksokobalamin kan påvirke alle kolorimetriske urinparametre. Effekten på disse testene varer vanligvis 48 timer etter en dose på 5 g. Forsiktighet er nødvendig ved tolkning av svar på kolorimetriske urinprøver så lenge kromaturløselighet foreligger. Sikkerheten ved å gi andre cyanidantidoter sammen med Cyanokit er ikke undersøkt. Ved beslutning om å gi en annen cyanidantidot sammen med Cyanokit må disse legemidlene ikke gis samtidig i samme intravenøse inngang.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet: Dyrestudier har vist teratogene effekter etter daglig eksponering gjennom hele organogenesen. Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk under graviditet og human risiko er ukjent. Ved potensielt livstruende tilstand og mangel på passende alternativ behandling, kan hydroksokobalamin likevel gis under graviditet, dersom det tas hensyn til at det maks. må gis 2 injeksjoner. Dersom gravide eksponeres for hydroksokobalamin, må helsepersonell straks informere innehaver av markedsføringstillatelsen og følge opp graviditeten og resultatet nøye. **Amming:** Kan utskilles i morsmelk. Siden hydroksokobalamin brukes i potensielt livstruende situasjoner er amming ingen kontraindikasjon. Vis informasjon om graviditet fra Norsk legemiddelhåndbok.

Bivirkninger

Ukjent frekvens: Blod/lymfe: Redusert lymfocytall. Gastrointestinale: Magesmerter, dyspepsi, diaré, oppkast, kvalme, svelgebesvær. Hjerne/kar: Ventrikulære ekstrasystoler, økt hjertefrekvens, forbigående økt blodtrykk som vanligvis går over etter noen timer, hetetokter, redusert blodtrykk. Hud: Reversibel rødfarging av hud og slimhinne som kan vare ≤ 15 dager, pustulære utslett med varighet i flere uker, først og fremst på hode og hals. Luftveier: Pleuraeffusjon, dyspné, klem i halsen, tørr hals, ubehag i brystet. Neurologiske: Hukommelsessvikt, svimmelhet. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon, kalsiumoksalatkrystaller i urin. Kromaturløselighet: Alle vil få rødfarging av urinen som er nokså markert i 3 dager etter administrering. Fargen i urinen kan vedvare ≤ 35 dager. Psykiske: Rastløshet. Øye: Hevelse, irritasjon, rødhet. Øvrige: Hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet, perifere ødemer, allergiske reaksjoner inkl. angionevrotisk ødem, hudutslett, urticaria og kløe.

Overdosering/Forgiftning

Doser opptil 15 g er gitt uten spesifikke doserelaterte bivirkninger. Ved overdose rettes behandlingen mot behandling av symptomene. Hemodialyse kan være effektivt i slike situasjoner, men er bare indisert ved betydelig hydroksokobalaminrelatert toksisitet.

Egenskaper

Virkningsmekanisme: Basert på hydroksokobalamins evne til tett binding av cyanidioner. For å forme cyanokobalamin binder hvert hydrokso-kobalaminmolekyl ett cyanidion ved å erstatte hydroksylgruppen. **Proteinbinding:** Signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske forbindelser med lav molekylvekt. Kobalamin (III)-kompleksene som dannes har lav molekylvekt, og inkl. hydroksokobalamin. **Halveringstid:** Ca. 26 og 31 timer for hhv. 5 og 10 g. **Utskillelse:** Gjennomsnittlig total mengde av kobalaminer (III) utskilt i urinen i en samleperiode på 72 timer er ca. 60% av en dose på 5 g dose, og ca. 50% av en dose på 10 g. Mesteparten av urinutskillelsen skjer i de første 24 timene. Hos cyanidforgiftede er det forventet at hydroksokobalamin binder seg til cyanid og danner cyanokobalamin som skilles ut i urinen. Farmakokinetikken kan påvirkes av kroppens cyanidbelastning, ettersom cyanokobalamin er rapportert å ha en halveringstid 2-3 ganger lavere enn totale kobalaminer (III) hos friske frivillige.

Oppbevaring og holdbarhet

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder settes for temperaturvariasjoner som forekommer ved vanlig transport (15 dager utsatt for temperatur fra 5-40°C), transport i ørkenen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5-60°C) og frysing/opptining (15 dager eksponert for temperaturer fra -20°C til 40°C). **Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel:** Ved 2-40°C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet av ferdigblandet oppløsning 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lengre enn 6 timer ved 2-8°C.

Andre opplysninger

Fysisk inkompatibilitet (partikkeldannelse) er observert når oppløst hydroksokobalamin blandes med diazepam, dobutamid, dopamin, fentanyl, nitroglyserin, pentobarbital, natriumfenytoin, propofol og tiopental. Kjemisk inkompatibilitet er observert med natriumiosulfat, natriumnitritt og askorbinsyre. Disse legemidlene må derfor ikke gis samtidig gjennom samme intravenøse inngang som hydroksokobalamin. Dersom blodprodukter (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) og hydroksokobalamin administreres samtidig, anbefales bruk av separate, intravenøse tilganger (fortrinnsvis på kontralateral ekstremitet).

Sist endret: 18.11.2020 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 27.11.2018

Cyanokit, PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ Byttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
5 g	1 stk. (hettegl.) 112073	- -	8846,30	C

¹ Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO.

² Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

³ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.



Bjarte Askeland

Senior Medical Officer, Norwegian Emergency Team
Lesvos og overlege, Ortopedisk seksjon, Kirurgisk
serviceklinikk, Haukeland Universitetssykehus
bjarte.askeland@helse-bergen.no

Mória Brenner!

Med NOR EMT fra Mória Refugee Camp til "Black Hill"

Fra midten av september til slutten av oktober 2020 tilbragte artikkelforfatteren 6 uker i en midlertidig flyktningleir på Lesvos på oppdrag for NOR EMT. Mória Refugee Camp hadde brent fullstendig ned og 13 000 migranter og flyktninger stod uten tak over hodet, uten helsehjelp og uten mulighet til basalt livsopphold. Situasjonen var kritisk og greske helsemyndigheter hadde vendt seg til WHO for å få bistand. Som eneste EMT responderte Norge raskt og sendte på kort varsel et team som i løpet av noen hektiske uker klarte å bygge opp en avansert legevakt og behandle et stort antall pasienter for et bredt spekter av sykdommer. Midt i det hele var Hellas, Lesvos og flyktningene i en svær vanskelig situasjon, med andre bølger av Covid-19 i full blomst og en stor grad av usikkerhet, som dels hadde forårsaket den akutte krisen og dels truet det store antallet flyktninger som var på vei inn i en ny leir – Kara Tepe 2.0.

Innledning

Etter en spedit begynnelse i 2018 hadde NOR EMT utviklet seg til å bli et team å regne med og lagt merke til. På kort tid hadde vi gjennomført to vanskelige oppdrag i uvante omgivelser. Starten kunne ikke vært mer eksotisk. Julen 2019 reiste vi til den andre siden av jorden for å bistå en liten øystat i Stillehavet i en krise forårsaket av et velkjent, men aggressivt virus. Meslingepidemien på Samoa lærte oss at avstanden mellom full beskyttelse og ekstrem sårbarhet er liten. I løpet av noen få år hadde den lille øystaten gått



Barn vil alltid være barn

fra over 90 % vaksinedekning til under 30 %, forårsaket av en kjede av uheldige omstendigheter. To dødsfall hos små barn forårsaket av en medisinsk feil ved utblandingen av vaksinen, en aktiv vaksinemotstander støttet av Kennedyklanen i USA og en regjering som ikke våget annet enn å suspendere vaksinasjonsprogrammet sitt. Resultatet var en ubeskyttet befolkning, massiv spredning av meslinger, et overbelastet helsevesen og nesten 100 døde barn. Stor innsats fra WHO, massevaksinasjon og solid bistand til Samoas helsevesen, gjorde at NOR EMT, på nyåret i 2020, kunne sette kursen hjem til Norge til det vi trodde ville bli et trygt og avslappende år med normale aktiviteter. Vi tok feil!

Året har vært fullstendig preget av

kampen mot SARS-CoV-2 og vissheten om å stå maktesløs overfor et agens vi ikke har beskyttelse mot ble plutselig universell. Norge har hittil heldigvis klart seg uten verken stor smittespredning eller høye dødstall, mens andre land har stått maktesløse overfor en smittespredning som truet hele infrastrukturen i et moderne, velfungerende helsevesen. 1. april fikk NOR EMT sitt andre oppdrag og bistod kollegene i Bergamo med noe som bare kan karakteriseres som en medisinsk katastrofe. Det var skremmende å høre historiene og se kollegene på «Ospedale Bolognini Di Seriate» kjempe i en populasjon nærmest utelukkende bestående av Covid 19-pasienter og med all annen virksomhet lagt til side. Intensivavdelingen, Coronarenheten,



Brannskade

operasjonsavdelingen og akuttmottaket var fulle av respiratorpasienter og de vanlige sengepostene behandlet et stort antall pasienter med CPAP. Læringskurven var bratt og dødeligheten blant intensivpasientene oversteg 50 %. Landet var i fullstendig lockdown og langsomt hadde tiltakene effekt. Mot slutten av april var bølgen over og NOR EMT kunne returnere hjem etter et turbulent og utfordrende oppdrag med stor grad av uro rundt egen sikkerhet, men ingen smittede i eget team.

Med to vel gjennomførte oppdrag fikk teamet gode tilbakemeldinger og vi hadde gjort oss mange erfaringer. En sommer med sterkt synkende smittetall og håp om at pandemien var over gav oss tid til å utvikle prosedyrene og komplettere utstyret i satsen vår. DSB og Helsedirektoratet hadde meldt NOR EMT inoperabel fram til 1. oktober og vi diskuterte hvor neste oppdrag kunne tenkes å bli.

Flyktningene i Moria

Lesvos er Hellas' tredje største øy. Den ligger i Egeerhavet, kloss opp til Tyrkia, har historiske tradisjoner svært langt tilbake og har vært bosatt fra nesten år 3 000 f. kr. Den har lenge vært et populært turistmål, kjent for sin vakre natur, flotte klima og vennlige innbyggere.

For rundt 6 år siden begynte det å komme flyktninger med båt fra Tyrkia og på kort tid ble det behov for en leir til den raskt økende kontingenten asylsøkere og andre som flyktet fra sine hjemland. Nær Moria by, i og omkring et gammel militærfengsel, ble det i 2015 bygget en provisorisk leir med plass til 2 800 flyktninger. Men leiren vokste



Badeplass ved hotell



Det første hotellet på Lesvos med romerske ruiner i forgrunnen



Epishuttle øvelse



Gynekologisk mobilklinikk

raskt og på vårparten 2020 var det over 23 000 flyktninger i og omkring leiren. Med en samlet befolkning på noe over 100 000 er det ikke vanskelig å forstå at denne situasjonen gav grobunn for uro, konflikt og sinne blant de fastboende på Lesbos og når Covid 19 pandemien startet eskalerte det hele.

Om kvelden den 8. og gjennom natten til 9. september brøt det ut flere branner i Moria-leiren og mye tydet på at brannene var påsatt. Dette gjentok seg kvelden etter og resultatet var at hele leiren, med all infrastruktur, inkludert medisinsk utstyr disponert av NGOer og personlige eiendeler, brant ned. Ingen døde i brannen, men flere fikk brannskader og mange barn ble traumatisert. Foranledningen til disse hendelsene var en kombinasjon av generell misnøye med usikkerheten og de dårlige boforholdene i den overbefolkede leiren, samt en økende usikkerhet rundt et utbrudd av Covid 19 uken før og en beslutning om å isolere 35 ny-diagnostiserte tilfeller inne i selve leiren. Resultatet ble imidlertid at nær 13 000 flyktninger måtte tilbringe noen vanskelige dager i området rundt Moria by og langs veiene mot kysten og Mytilene by. Myndighetene bidro med mat og vann, men økende uro gjorde at politi og militære myndigheter måtte gripe inn med tåregass.

I løpet av få dager ble det fattet beslutning om å relokalisere flyktningene til et militært skytefelt, Kara Tepe (tyrsk for Black Hill), beliggende ved kysten, noen kilometer nord for Mytilene by og Kara Tepe 1, den opprinnelige overgangsleiren for «vulnerable families» på vei mot fastlandet og endelig opphold. Leiren ble planlagt som et midlertidig oppholdssted



Hurtigtesting

for inntil 15 000 flyktninger og gjennom stor innsats ble leiren bygget opp i løpet av få dager.

Greske myndigheter forstod raskt at de måtte ha eksternt hjelp og rettet en henvendelse til EMT systemet i WHO. Manglende utløsning av EUs Civil Protection Mechanism¹⁾ bidro imidlertid til at det kun var Norge som responderte. Etter rask politisk behandling ble det besluttet å sende NOR EMT til Lesbos, til det som så ut til å bli et ordinært EMT oppdrag, der både personalet og utstyret i teamet ble benyttet.

Den 12. september ble det tatt ut og samlet et team bestående av akuttmedisinsk, pediatrik og gynekologisk/obstetriske kompetanse. På Sivilforsvarets leir på Starum fikk vi en kort brief om situasjonen og ble trent i bruken av PPE, før et chartret SAS-fly fraktet oss til Mytilene flyplass på Lesbos den påfølgende mandagen. Med negative Covid-tester og utfylte innreiseseøknader slapp vi raskt inn i landet og ble forlagt på et enkelt, men svært behagelig hotell noen få kilometer nord for den nye leiren. Beliggenheten viste seg å være ideell og gav oss den roen vi trengte for å hente oss inn etter harde arbeidsdager i klinikken,

men gresk byråkrati gav oss dessverre mer hodebry enn vi satte pris på. Av ulike årsaker fikk ikke teamet offisiell status som greske helsearbeidere og både utstyr og medikamenter ble sittende fast i tollens i nær to uker før vi kunne melde oss fullt operative. Dessuten viste det seg at teltene vi var lovet å opprette klinikk i langt fra var klare. De var verken ledige eller utstyrte. Teamets erfaring, oppfinnsomhet og velvilligheten fra NGO-er (Non Governmental Organizations) i nærheten gjorde imidlertid at vi, med lånt utstyr og donerte medikamenter, kunne åpne klinikken vår to dager etter ankomst. Og etter en velvillig e-post fra



Lesvos

presidenten i EODY (på engelsk NPHO, National Public Health Organization), det greske motstykket til FHI, kunne vi så smått starte pasientbehandling. WHO var til stede med et team som bidro i samarbeidet med greske myndigheter, koordinerte tolketjenesten og gav oss best mulige arbeidsforhold²).

Teamet ankom om kvelden 14. september og allerede dagen etter var vi på plass i leiren. Det var da satt opp over 1000 telt, hvert med plass til 10 familiemedlemmer. I tillegg var det bygget 10 store rubbhaller for single menn og et antall telt til funksjonærer, medisinsk personell og ulike

hjelpeorganisasjoner. Det var imidlertid ikke lagt inn vann, dusj- eller toalettfasiliteter, så forholdene var relativt primitive. Været var heldigvis varmt, men vind og støv gjorde forholdene vanskelige og minnet meg om tiden i Afghanistan 10 år tidligere. Følelsen av déjà vu ble ytterligere forsterket av at nær 80 % av flyktningene var Afghanere, mens de resterende var fra Kongo, Somalia, Syria og Irak.

Etter en noe nølende start, med få ankomne de første dagene, tok det av og 17. og 18. september, med nærmere 3 000 nye flyktninger hver dag. På det meste var det totale antallet flyktninger nærmere

10 000, men et relativt stort antall ble regelmessig transportert bort fra leiren, til andre leire på fastlandet, nær Athen og noen til permanent opphold etter godkjente asylsøknader. Befolkningen stabiliserte seg derfor på rundt 7 500, rundt 30 % av dem barn under 18 år.

Covid-situasjonen

Det var besluttet at alle ankomne skulle testes for Covid 19 før adgang til leiren ble gitt og det var bestemt at Abbotts hurtigtest (Abbott Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device), skulle benyttes. Testen er nylig evaluert av Helsedirektoratet og har svært høy spesifisitet, men noe lavere sensitivitet³). Et stort antall (> 9 000) har blitt testet totalt og 17. og 18. september ble det gjennomført 4 797 tester, med en relativt lav forekomst av Covid 19, rundt 3,5 % (166). Svakheten i testregimet er lav sensitivitet og at barn under 10 år ikke ble testet, men ingen av de smittede viste tegn til alvorlig sykdom. Problemene knyttet til Covid 19 var derfor relatert til isolasjon og stigmatisering, ikke den medisinske utfordringen vi har sett andre steder.

Fra midten av oktober har Rapid Response Mobile Lab (RRML) fra WHO vært operative i leiren og kunnet gjennomføre PCR-testing av mistenkte med negativ hurtigtest. Forekomst og morbiditet har imidlertid holdt seg lav og den siste uken i november ble det kun påvist 5 positive av i alt 114 PCR-undersøkelser. I Hellas og på Lesbos har imidlertid smittetrykket vært høyt og nasjonal lockdown ble innført 7. november.

Klinikkstruktur og pasientbehandling

NOREMT satte opp to teltklinikker med 4 behandlingsplasser i hvert telt. I tillegg

disponerte vi to mobile klinikker, en lånt fra EODY og en fra NOR EMT. Begge var utstyrt for gynekologisk praksis, men den ene ble etter hvert omdisponert til tannklinikkk som følge av stort behov for tannlegetjenester og disponibel tysk NGO med tannlegekompetanse. De ulike spesialitetene dannet team som, etter triage og fordeling, behandlet et stort antall pasienter daglig. På det meste behandlet NOR EMT 160 pasienter daglig og totalt utførte vi over 4 300 pasientbehandlinger i løpet av 40 kliniske dager. Nær 40 % av pasientene (1 650) var under 18 år og halvparten av disse (812) var under 5 år. Kun et lite antall (30) var over 65 år. Vår gynekolog og våre to jordmødre hadde kontakt med og fulgte opp over 200 gravide i løpet av de 56 ukene vi var til stede, inkludert rundt 50 obstetriske komplikasjoner.

I tillegg drev vi ambulanssevirkosomhet med egne biler, både internt i leir og til sykehuset i Mytilene. Totalt utførte vi 85 oppdrag i perioden.

Mer enn 25 % av pasientene (1000) ble henvist til videre oppfølging eller behandling, mens kun 32 pasienter ble innlagt direkte på sykehus. NOR EMT bidro dermed til å avlaste sykehuset gjennom vår virksomhet.

Skadepanorama

Et stort antall pasienter (> 1 000) hadde hudsymptomer forårsaket av bl.a. Skabb og Impetigo. Mange av barna (200) hadde infeksjonssykdommer og luftveissykdommer. Akutt diaré var et mindre problem enn fryktet, men totalt hadde vi rundt 200 pasienter til oral og i.v. behandling, hovedsakelig barn. Mange av de voksne og en del av barna



Isolation area

hadde svært alvorlige tannproblemer, mange med smertefulle rotinfeksjoner. Vi håndterte i alt rundt 200 pasienter med antibiotika, enkelte ekstraksjoner og etter hvert henvisning til våre tyske tannleger.

Vel 120 pasienter presenterte seg med mindre og større traumer, inkludert flere brannskader, noen bruddskader, nærdrukninger og enkelte knivstikk og alvorlige voldsepisoder. En del trengte mindre kirurgiske inngrep og vi benyttet hovedsakelig ketamin-anestesi og spontanventilasjon til å gjennomføre 50 større og mindre dagkirurgiske inngrep i teltene våre.

Den største utfordringen vår var imidlertid de mange pasientene med alvorlige psykiske lidelser, ofte PTSD. Vi behandlet

over 150 tilfeller, mange med gjentatte anfall av utagering, panikk, kramper, lammelser og katatoni som kunne vare i flere timer. De representerte en medisinsk, logistisk og menneskelig utfordring som berørte oss alle.

Covid 19 representerte en svært liten medisinsk utfordring for oss. I alt behandlet vi kun 21 positive pasienter av et estimert antall positive i leiren på mellom 500 og 1000 (offisielt ca 400 pr. 1. desember).

Post festum

Det norske teamet forlot Lesvos 26. oktober og ble erstattet av et tysk sammensatt EMT-team utgående fra to NGOer (Cadus og ASB). Det tyske teamet har fortsatt arbeidet med å ivareta ansvaret



Teamet drar hjem

for flyktningenes primære helsebehov. Samarbeidet med EODY har vært bra og de fleste av NGO-ene har fortsatt sitt arbeid i og utenfor leiren. Teltklinikkene er erstattet av undersøkelses- og behandlingsrom i den store rubbhallen som ble brukt til smitteoppsporing initialt og gir gode arbeidsforhold. Arbeidet med å kontrollere forekomsten av Covid 19 har fortsatt og man arbeider fortsatt med å sette i stand et forsvarlig isolasjonsområde for dem som er i karantene og isolasjon. I mellomtiden er det åpnet for selv-isolasjon i egne telt.

Antallet behandlede pasienter hver uke nærmer seg nå 1000 og det tyske teamet står for nær 400 av disse. Totalt har de to EMT-ene behandlet 6 400 pasienter. Den store forekomsten av Skabb

begynner å komme under kontroll. Det er opprettet en egen skabb-klinikk som har 100 konsultasjoner pr. uke.

Men det er håndteringen av pasienter med psykiske lidelser som fremdeles er den største utfordringen. Til tross for økt innsats, både fra EODY, MSF (Leger uten grenser) og andre NGOer, er pågangen av nye pasienter stor og ventetiden lang. På lengre sikt vil dette representere en stor belastning, både lokalt og i mottakerlandene.

Etterord

Det tyske teamet skal etter planen avslutte sitt oppdrag 19. desember. Håpet er at greske helsemyndigheter da vil være i stand til å overta ansvaret for helsetjenesten i leiren og ivareta flyktningens

behov nå når vinteren virkelig setter inn og kulde, vind, regn og mørke forsurer tilværelsen. Håpet om å slippe unna og komme seg videre lever fortsatt hos flyktningene og signalene tyder på at det kan være et lite lys der framme. Norges andel, de 50 fra Moria, så lenge ut til å være uviss, men de siste nyhetene tyder nå på at utvelgelsen og prosessen med å hente den lille kontingenten til Norge er i gang. Det er i alle fall en begynnelse.

Referanser:

- 1) https://ec.europa.eu/echo/what/civil-protection/mechanism_en
- 2) <https://www.who.int/emergencies/partners/emergency-medical-teams>
- 3) <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluation-of-abbots-panbio-covid-19-rapid-antigen-test-in-norway>

En taktendring innen hemodynamikk

Smart. Innovasjon.



Hold deg i forkant av kritiske øyeblikk.

Med teknologi designet for individualisert pasienthåndtering på HemoSphere-plattformen



Acumen IQ-sensor med
Acumen Hypotension
Prediction Index-programvare



ForeSight Elite
vevsoksimetreringsystem



Swan-Ganz
lungearteriekateter



FloTrac-sensor

Se mer på [Edwards.com/gb/HemoSphere](https://www.edwards.com/gb/HemoSphere)

Til profesjonell bruk. Når det gjelder indikasjoner, kontraindikasjoner, forholdsregler, advarsler og mulige negative hendelser, se Bruksanvisningen (se eifu.edwards.com der det er aktuelt).

Edwards-utstyr som markedsføres på det europeiske markedet som oppfyller de viktigste kravene omtalt i Artikkel 3 i EEC-direktiv 93/42 om medisinsk utstyr er CE-merket.

Edwards, Edwards Lifesciences, den stiliserte E-logoen, Acumen, Acumen IQ, FloTrac, ForeSight, ForeSight Elite, HemoSphere, HPI, Hypotension Prediction Index, Swan og Swan-Ganz er varemerker eller servicemerker som tilhører Edwards Lifesciences Corporation. Alle andre merker tilhører deres respektive innehavere.

© 2020 Edwards Lifesciences Corporation. Med enerett. PP--EU-0788 v. 1.0

Edwards Lifesciences • Route de l'Etraz 70, 1260 Nyon, Sveits • [edwards.com](https://www.edwards.com)



Edwards



Bjørn Liljestrand Husebø

Overlege, Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland
Universitetssjukehus, Bergen
bjorn.liljestrand.husebo@helse-bergen.no

Røntgen nakke ex/flex ved rheumatoid artritt – på tide å gi seg?

Bildene du ser under viser en pasients nakkebilde i fleksjon og ekstensjon. De viser at pasienten ikke kan verken flektene eller ekstendere. Radiolog ga opp å utale seg om stabilitet og endte opp med «massive degenerative forandringer». Bildet gir oss således ingen informasjon utover hva klinikken kan tilby. Er dette med andre ord et overflødig røntgenbilde?

Denne artikkelen er basert på undertegnede internundervisning i avdelingen. Formålet er et kritisk blikk på vår prosedyre som stiller krav til pre-operativt røntgenbilde av nakke i ekstensjon og fleksjon hos pasienter med rheumatoid artritt (RA). Er dette en overflødig undersøkelse – er det på tide å endre rutinen vår?

Hva skjer med nakken hos pasienter med rheumatoid artritt (RA)?

RA er en autoimmun sykdom med uklar genese med erosiv symmetrisk polyartropati som stort sett involverer leddene med synovia i hender og føtter. Diagnosen er klinisk. Prevalensen er ca 1%, men høyere i Nord-Europa og Nord-Amerika. Peak insidens er i syvende dekad.



Ekstensjon- og fleksjonsbilder hos pasient med rheumatoid artritt

RA har en rekke manifestasjoner:

Aksial skjelettpåvirkning

- Vridning/scoliose
- Sammenvoksning
- Sammenfall

Annen leddpåvirkning

- Cricoarytenoidsleddpåvirkning
- Temporomandibulær påvirkning

Ekstraartikulær påvirkning

- Kardiovaskulært
 - Perikarditt
 - Klaffedysfunksjon
 - Vaskulitt
 - Ledningsforstyrrelser
 - Granulomatøs hjertesykdom
 - Restriktiv kardiomyopati (amyloidose)
- Respiratorisk
 - Pleuraeffusjoner
 - Lungenoduli
 - Lungefibrose
 - Restriktiv lungesykdom
 - Respiratorisk myopati
- Renalt
 - Glomerulonefritt
 - Tubulointerstitiell nefritt
 - Amyloidose
- Andre
 - (Poly)nevropati
 - Osteoporose
 - CTS
- Hematologisk
 - Anemi
 - Trombocytopeni
 - Feltys syndrom
 - Lymfom
- Hepatisk
 - Hepatisk fibrose
 - Hepatomegali (amyloid, Feltys)
 - Hypoalbuminemi

- Hud/øyne
 - Fragil hud
 - Pyoderma gangrenosum
 - Sicca/Sjøgrens
 - Episkleritt
 - Scleromalacia perforans

Utover anemi er disse ekstra-artikulære manifestasjonene sjeldne, er ofte forbigående og/eller vanligvis asymptomatiske. Likevel har RA-pasientene økt mortalitet, sannsynligvis pga kardiovaskulær sykdom, som gjerne ikke er oppdaget. Kardiovaskulær risiko kan sammenlignes med DIA2-pasienter. Risiko for stumt infarkt er seks ganger hyppigere enn hos en pasient uten RA. Risiko for plutselig hjertedød er dobbel. Risiko for svikt er dobbel, ofte uten tidligere hjertehistorie -> echo viser normal EF, men pasientene har venstre ventrikel hypertrofi og diastolisk dysfunksjon. Ledningsforstyrrelser kan oppstå som følge av rheumatoide noduli, amyloidose eller iskemisk hjertesykdom. Tachyarrytmier tolereres dårlig hos pasienter med diastolisk dysfunksjon. På interessant, men ikke overraskende vis, er lav BMI hos pasienter med RA assosiert med høyere kardiovaskulær mortalitet.

Pasienter med RA mediseres ofte med steroider, NSAIDs og metotrexate (MTX) og andre «disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)».

Metotrexat har kraftige bivirkninger inkludert dødsfall og interaksjoner spesielt med NO og antibiotika. NO forsterker effekten av metotrexat på folatmetabolismen og gir økt toksisitet som alvorlig, uforutsigbar myelosuppresjon og stomatitt. Steroider gir skjør

hud, skjøre blodkar, dårlig sårtilheling, økt risiko for brudd, infeksjon, ulcus og GI-blødning.

Mange bekker små...

Anestesiologiske konsekvenser av sykdommen RA kan være mange, noen mindre åpenbare. Påvirkning av cricoarytenoidleddet kan gjøre intubasjon vanskelig, og kan også gi luftveisobstruksjon etter ekstubasjon. Summen av påvirkning (kjent eller ukjent for anestestesilegen) gjør at teknikker som ikke involverer narkose blir særdeles relevante. Her må en tenke på at spinalbedøvelse tar generelt høyere hos pasienter med RA. Regional/nevroaksial anestesi kan være utfordrende. En rygg påvirket av RA i mange år kan bli et mareritt eh nei...utfordring for både pasient og anestesilege. Å legge inn spinalkateter på pasienten med nakkebildet i overskriften tok en signifikant porsjon av livsgleden fra både pasienten og meg.

Nakken – hva skjer der hos RA pasienten?

“Those who don't know history are doomed to repeat it.”
– Edmund Burke

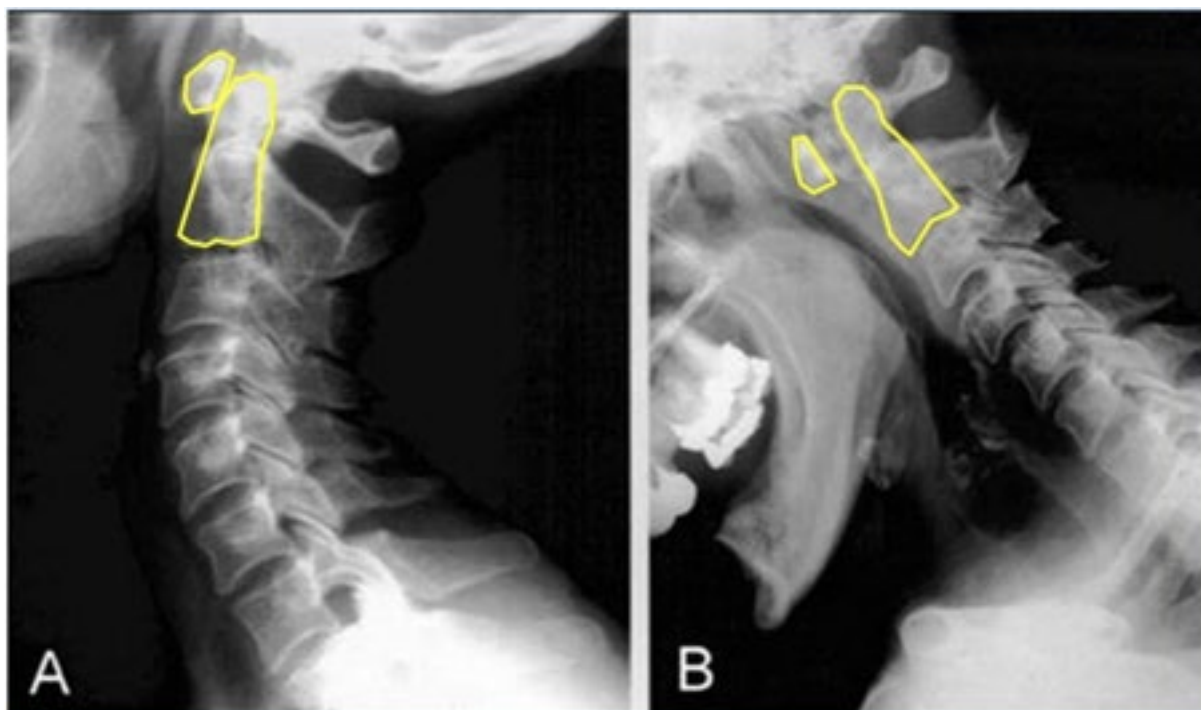
Tilbake til det infamøse nakkebildet. Hvorfor tar vi det egentlig? Pasienter med RA har økt risiko for atlantoaksial glidning og nevrologisk skade som følge av dette. I artikler og lærebøker er atlantoaxial instabilitet hos pasienter med RA en bredt akseptert problemstilling, men undertegnede har i sitt usystematiske søk ikke funnet mer enn – to – casereports som beskriver iatrogen skade relatert til atlantoaxial instabilitet ved RA.

Men er mangelen på case reports betinget i at vi har tatt nakkebilder? Eller er det noe annet? Når begynte en å ta nakkebilder, og på hvilket grunnlag?

Atlantoaksial sublaksasjon subklassifisering

TYPE	INSIDENS	FYSIOLOGI
Anterior	80%	C1 anterior på C2 pga destruksjon av transvers og apikale ligament.
Posterior	<5%	C1 posterior på C2 pga destruksjon av odontoid process.
Vertikal	10-20%	Odontoid procesess gjennom foramen magnum pga destruksjon og erosjon av laterale masser C1+C2. Også kalt cranial settling
Lateral/rotatorisk	5-10%	Lat/rot bevegelse C1 på C2 pga fasettleddsdegenerasjon
Subaxial		sjelden. Lat. bevegelse pga fasettleddsdegenerasjon

Anterior atlantoaxial sublaksasjon (aAAS)



Atlantoaxial sublaksasjon hos pasienter med RA rapporteres med varierende prevalens (4% til 68,7%). Den hyppigste instabiliteten hos RA pasienter er anterior atlantoaxial sublaksasjon (aAAS). Her fører destruksjon av det transverse og apikale ligament til at C1/atlas relativt til C2/axis kan gli fremover, > 3mm defineres som aAAS. Men det er ikke så enkelt som det, pasientene kan også ha posterior AAS (pAAS) hvor C1 kan gli bakover på C2 grunnet destruksjon av dens axis/odontoid proc, vertikal AAS (vAAS) hvor dens axis presses opp i foramen magnum på grunn av destruksjon og erosjon av laterale masser C1 og C2 og lateral/rotatorisk AAS med affeksjon av spinalnerver og vertebralarterier. Se tabell. Subaxial instabilitet hos RA-pasienter er sjelden.

Har pasienten anterior AAS forverres denne av fleksjon, likevel vil ikke nødvendigvis nevrokirurg tilråde spesielle tiltak perioperativt ved mindre til moderat sublaksasjon. Posterior og vertikal AAS blir verre av ekstensjon, men er sjeldnere og sjelden asymptomatisk, mens eksessiv rotasjon kan forverre lateral/rotatorisk AAS.

Hvordan påvirker vår håndtering av luftveien nakken?

Hvor mye våre forskjellige luftveistiltak fører til bevegelse av columna er studert inngående, men stort sett på pasienter uten RA. En står også igjen med det faktum at selv om ekstensjonen vi påfører ved intubasjon kanskje er akseptabel hos de fleste (aAAS) fører likevel manipulasjon av hodet og «jaw thrust» ved maskeventilasjon og nedleggelse av evt LMA til like stor eller større bevegelser (sistnevnte stort sett i fleksjon, som kan være problematisk hos pasienter med aAAS). Etter luftveishåndtering kommer leiring i evt sideleie, beachleie eller bukleie med hodet til siden. Det som synes å gi størst bevegelse er håndtering av vanskelig luftvei. Leiring av hodet i protrusjon med pute og «doughnut-ring» kan være fordelaktig.

Kan vi stole på røntgenbildene?

Kwek et al (1998) undersøkte retrospektivt røntgenbildene til 77 pasienter som over en 44 måneders periode gjennomgikk 132 operasjoner. De konkluderte med at en tredjedel av røntgenbildene var inadekvate. Vår erfarne nevrolog på Haukeland sier seg uenig i dette, og u.t. kan ikke si stort på det annet enn

at Kwek et als gullstandard er laterale bilder i ex/flex i tillegg til frontalt bilde og frontalt bilde med åpen munn (odontoid view), mens kun ex/flex og frontalt bilde i nøytralposisjon vurderes som adekvat. På Haukeland tas det bilde av cervikalcolumna i ex/flex. Det altså noe usikkert om vi egentlig oppdager alle sublaksasjonene på røntgenbilder, men det hadde vært interessant å se ansiktsuttrykket på radiologene hvis vi ber om CT eller MR på alle våre RA-pasienter til operasjon. CT og MR kun i nøytralposisjon fremstår ikke som et meget godt alternativt screening-verktøy heller, men er nyttig i nevrokirurgisk planleggingsøyemed og kan være aktuelt hos pasienter med positivt røntgenbilde og/eller nevrologiske symptomer. Hva så med klinikken? Vi kan jo alltid stole på klinikken!

Klinikk

Symptomer på cervikal involvering kan blant annet være artropati, smerter, muskelsvinn, redusert bevegelse, nevropati, hyperrefleksi, tarm og/eller blæreforstyrrelser, spastisitet, Lhermittes tegn (støt ut i ekstremitet), dysfagi, dysartri, tap av følelse eller smerter i ansikt og i ytterste konsekvens plutselig død. Likevel rapporterer opp til 50% av RA-pasientene med AAS ingen nakkesmerter eller symptomer, noe som er sammenlignbart med RA-pasientene som ikke har AAS. Høyst upraktisk.

Praksis vs retningslinjer

Hva er så praksis rundt om vårt vidstrakte men lille land? En uoffisiell ringerunde høsten 2018 til anestesikolleger viste variasjon, tendens til færre bilder, men få retningslinjer.

Diskusjon

Det synes ikke å eksistere evidensbaserte retningslinjer eller konsensus for behovet for røntgenbilder hos asymptomatiske pasienter. Tilgjengelig litteratur tilsier at pasienter med RA har økt risiko for atlantoaxial instabilitet og risiko for skade som følge av dette, men dessverre er data og casereports stort sett over 15-20 år gamle. Tendensen er at introduksjon av nyere DMARDS har ført til mildere sykdomsforløp og at færre pasienter har affeksjon av cervikalcolumna. Dette synes også i at færre pasienter får stabiliserende kirurgi. Hvilken diagnostikk/bilder som skal gjøres er usikkert, men dersom det foreligger billedinformasjon som er nyere enn ett år gammelt bør det ansees som godt nok. Men

likevel kan vi nok ikke anse et nakkebilde ex/flex som en garanti for noe.

Primum non nocere!

Men hjelper vi våre pasienter ved å ta tusentalls røntgenbilder? Utsetter vi våre pasienter for større risiko enn vi beskytter dem for? Skader vi andre pasienter med å bruke midlene på unødvendige undersøkelser, midler vi kan bruke bedre andre steder? Hvis vi tar 100 røntgenbilder og oppdager 50 pasienter med instabilitet preoperativt, forhindrer vi da skade hos 10 pasienter? Eller en? Still worth it. Hvis vi tar 1000 røntgenbilder og forhindrer en tverrsnittlesjon; still worth it. Men hva hvis vi tar 1.000.000 røntgenbilder for å forhindre en skade? En million bilder, det må da koste minst en milliard kroner. En kan redde mange liv for en milliard kroner. En million bilder, hvor mange Becquerel er det?

Konklusjon:

Jo mer man lærer vet man at man for lite vet. Et paradigme står for fall, men det er vanskelig å bevise at alternativet er trygt. Samtidig; skal vi fortsette å ta røntgenbilder fører det til tidsbruk, stråledoser og kostnader, alt for noe vi egentlig ikke sikkert kan si gir oss noe annet enn en falsk trygghet. En kan vanskelig forestille seg en randomisert studie som vil gi oss den tryggheten, så kanskje vi må ta til takke med det vi har og tilnærme seg saken pragmatisk.

Retningslinjer, Haukeland universitetssjukehus (september 2020)

Alle pasienter med rheumatoid artritt, psoriasisartritt, nakkeprolaps, Downs syndrom, som har whiplashdiagnose og pasienter som tidligere er operert i nakke: Skal alltid luftveishåndteres skånsomt og bør intuberes med videolaryngoskop med fokus på at det skal være så lite fleksjon og ekstensjon som mulig i cervikalcolumna.

Pasienter med kjent instabilitet i nakke og/eller ustabile nakkefrakturer:

Skal alltid Luftveishåndteres skånsomt i normalposisjon uten ekstensjon og fleksjon, og bør intuberes skånsomt med videolaryngoskop i kombinasjon med fiberskop eller alternativt våkenintuberes.

Indikasjon for rtg. cervikalcolumna bør vurderes i enkelttilfeller. Vær ellers spesielt obs ved leiring som gir uttalt fleksjon, ekstensjon eller rotasjon av nakke.

Kirurg skal også på egen hånd vurdere fare for skade og komplikasjoner og behovet for rtg cervikalcolumna i henhold til leie.

Kilder:

- Samanta, R., et al. (2011). "Rheumatoid arthritis and anaesthesia." *Anaesthesia* 66(12): 1146-1159.
- Pisitkun, P., et al. (2004). "Reappraisal of cervical spine subluxation in Thai patients with rheumatoid arthritis." *Clin Rheumatol* 23(1): 14-18.
- Fombon FN, Thompson JP. *Anaesthesia for the adult patient with rheumatoid arthritis. Continuing Education Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2006; 6: 235-9.
- Bollensen E1, Schönle PW, Braun U, Prange HW [An unnoticed dislocation of the dens axis in a patient with primary chronic polyarthritis undergoing intensive therapy]. *Anaesthesist*. 1991 May;40(5):294-7.
- Yaszemski, M. and T. R. Shepler (1990). *Sudden Death from Cord Compression Associated with Atlanto-Axial Instability in Rheumatoid Arthritis*.
- Mikulowski, P., et al. (1975). "Sudden death in rheumatoid arthritis with atlanto-axial dislocation." *Acta Med Scand* 198(6): 445-451.
- Hindman, B. J., M.D., et al. (2011). "Cervical Spinal Cord, Root, and Bony Spine Injuries: A Closed Claims Analysis." *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 114(4): 782-795.
- Kwek, T. K., et al. (1998). "The role of preoperative cervical spine X-rays in rheumatoid arthritis." *Anaesth Intensive Care* 26(6): 636-641.
- Neva, M. H., et al. (2006). "High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery." *Ann Rheum Dis* 65(7): 884-888.
- Durga, P. and B. P. Sahu (2014). "Neurological deterioration during intubation in cervical spine disorders." *Indian journal of anaesthesia* 58(6): 684-692.
- Lopez-Olivo, M. A., et al. (2012). "Cervical spine radiographs in patients with rheumatoid arthritis undergoing anesthesia." *J Clin Rheumatol* 18(2): 61-66.
- Tokunaga, M. D. P. D. D., et al. (2006). "Atlantoaxial Subluxation in Different Intraoperative Head Positions in Patients with Rheumatoid Arthritis." *Anesthesiology* 104(4): 675-679.
- Manczak, M. and R. Gasik (2017). "Cervical spine instability in the course of rheumatoid arthritis - imaging methods." *Reumatologia* 55(4): 201-207.
- Gillick, J. L., et al. (2015). "Rheumatoid Arthritis and the Cervical Spine: A Review on the Role of Surgery." *Int J Rheumatol* 2015: 252456.
- Myasoedova, E., et al. (2010). "Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007." *Arthritis Rheum* 62(6): 1576-1582.
- Naranjo, A., et al. (2004). *Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients*.
- Lange *Clinical anesthesia 4th ed* (2006)
- www.uptodate.com
- Cervical subluxation in rheumatoid arthritis
 - Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis

C Simdax «Orion» Kalsiumsensitiserer. ATC-nr.: C01C X08

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 2,5 mg/ml: 1 ml inneholder: Levosimendan 2,5 mg, povidon 10 mg, vannfri sitronsyre 2 mg, vannfri etanol til 1 ml. Indikasjoner: Korttidsbehandling av akutt dekomponert alvorlig kronisk hjertesvikt (ADHF) i situasjoner hvor konvensjonell terapi ikke er tilstrekkelig og ved tilfeller hvor inotropisk støtte er hensiktsmessig. Dosering: Kun til bruk på sykehus der tilstrekkelig overvåkningsutstyr og ekspertise for bruk av inotrope midler er tilgjengelig. Dosering og varighet av behandlingen bør titreres individuelt ut i fra pasientens kliniske tilstand og respons. Administrering bør startes med en laddningsdose på 6-12 µg/kg kroppsvekt i løpet av 10 minutter fulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,1 µg/kg/minutt. Nedre laddningsdose anbefales til pasienter som samtidig får i.v. vasodilatorer eller inotrope substanser, eller begge deler, i starten av infusjonen. Pasientens reaksjon bør vurderes ved laddningsdosen eller innen 30-60 minutter etter dosejustering. Hvis responsen synes for kraftig (hypotensjon, takykardi), kan infusjonshastigheten settes ned til 0,05 µg/kg/minutt eller avbrytes. Hvis den initiale dosen tolereres og en økt hemodynamisk effekt er ønsket, kan infusjonshastigheten økes til 0,2 µg/kg/minutt. Til pasienter med akutt dekomponering av alvorlig kronisk hjertesvikt er det anbefalt at infusjonen varer i 24 timer. Ingen tegn på utvikling av toleranse eller «rebound»-effekt er observert etter avbrytelse av infusjonen. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner og Forsiktighetsregler. Barn og unge <18 år: Bør ikke brukes. Eldre: Ingen dosejustering er nødvendig. Tilbedning: Til konsentrasjonen 0,025 mg/ml fortynnes 5 ml 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml. Til konsentrasjonen 0,05 mg/ml fortynnes 10 ml 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml. Følgende legemidler kan gis samtidig med Simdax via sammenkoblede infusjonslanger: Furosemid 10 mg/ml, digoksin 0,25 mg/ml, glyseroltrinitrat 0,1 mg/ml. Fargen på konsentratet kan under lagring endres til oransje. Dette påvirker ikke egenskapene. Administrering: Skal fortynnes før administrering. Kun til i.v. bruk via perifer eller sentral infusjon. For detaljer om infusjonshastigheter for laddningsdose og kontinuerlig infusjon for 0,05 mg/ml og 0,025 mg/ml infusjonsoppløsning, se SPC. Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for levosimendan eller hjelpestoffene. Alvorlig hypotensjon og takykardi. Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikelfylling/tømming, alvorlig lever-/nyresvikt (kreatininclearance <30 ml/minutt). Tidligere «torsades de pointes». Forsiktighetsregler: Brukes med forsiktighet ved mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt konsentrasjon av metabolittene, som igjen kan resultere i mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt. Bør brukes med forsiktighet ved lavt systolisk eller diastolisk blodtrykk ved baseline, og ved risiko for hypotensjon. Et mer konservativt doseringsregime anbefales i slike tilfeller. Bør også brukes med forsiktighet ved takykardi eller atrieflimmer med rask ventrikulær respons, eller potensielle livstruende arytmier. Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før administrering. Ved uttalte endringer i blodtrykk eller hjerterytme bør infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses. Ikke-invasiv overvåking i minst 4-5 dager etter avsluttet infusjon anbefales. Ved mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan en utvidet periode med overvåking være nødvendig. Brukes med forsiktighet og under overvåking av EKG til pasienter med pågående koronar iskemi, langt QTc-intervall eller når det gis samtidig med legemidler som forlenger QTc-intervallet. Forsiktighet bør utvises ved iskemisk kardiovaskulær sykdom og samtidig anemi, da medikamentell behandling av hjertesvikt kan etterfølges av fall i hemoglobin- og hematokritverdier. Levosimendan kan forårsake et fall i kaliumkonsentrasjonen i serum, og nivået av kalium i serum bør overvåkes i løpet av behandlingen. Lave konsentrasjoner av kalium bør korrigeres før administrering av levosimendan. Begrenset erfaring med bruk ved hjertesvikt etter kirurgi, eller alvorlig hjertesvikt hos pasienter som venter på hjertetransplantasjon. Begrenset erfaring med gjentatt bruk. Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Det foreligger kun begrensede data for administrering av vasoaktive midler, inkl. inotrope substanser (unntatt digoksin) sammen med levosimendaninfusjon. Slik administrering kan derfor ikke anbefales, og fordel/risiko vurderes individuelt. Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Toksisk effekt på reproduksjonen er observert i dyrestudier. Bruk til gravide bør begrenses til tilfeller der fordelene veier tyngre enn den mulige risikoen for fosteret. Amming: Ukjent. Studier hos rotter har vist utskillelse av levosimendan i brystmelk. Kvinner som får levosimendan bør derfor ikke amme. Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Hjerne/kar: Ventrikulær takykardi, hypotensjon. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré. Hjerne/kar: Atrieflimmer, takykardi, ventrikulær ekstrasystole, hjertesvikt, myokardiskemi, ekstrasystole. Nevrologiske: Svimmelhet. Psykiske: Søvnløshet. Stoffsifte/ernæring: Hypokalemi. Undersøkelser: Redusert hemoglobin. Ventrikelflimmer er rapportert. Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Hypotensjon og takykardi. Høye doser (>0,4 µg/kg/minutt) og infusjon over 24 timer øker hjertefrekvens og er i blant forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Økt plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten som følge av overdosering, vil føre til mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen. Behandling: Kontinuerlig overvåking av EKG, elektrolyttnivået i serum og invasiv hemodynamikk. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01C X08 på www.felleskatalogen.no. Egenskaper: For farmakologiske egenskaper, se pkt. 5 i preparatomtalen. Pakninger og priser: 5 ml (hettegl.) kr 8962,30. 4 x 5 ml (hettegl.) kr 35740,50.

Basert på SPC godkjent av SLV: 07.11.2016

For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.legemiddelsok.no

SIMDAX® (levosimendan) GIR TID VED AVANSERT OG AKUTT HJERTESVIKT¹

Ved å gi:

- symptomforbedring^{1,2}
- forbedret hemodynamikk^{1,2}
- vedvarende effekt i opptil 9 dager^{1,3}

1. Nieminen MS, Fonseca C, Brito D, et al. The potential of the inodilator levosimendan in maintaining quality of life in advanced heart failure. Eur Heart J Suppl 2017;19:C15-C21.
2. Simdax preparatomtale, 07.11.2016, pkt. 5.1
3. Simdax preparatomtale, 07.11.2016, pkt. 4.2

SIMDAX®
levosimendan

SIKKERHETSINFORMASJON SIMDAX®
(preparatomtale, 07.11.2016, pkt. 4.4 og 4.8):

Hypotensjon er en svært vanlig bivirkning.

Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før infusjon av levosimendan. Hvis uttalte endringer i blodtrykk eller hjerterytme er observert bør infusjonshastigheten bli redusert eller infusjonen avbrytes.

Forsiktighet utvises hos pasienter med lav baseline systolisk eller diastolisk blodtrykk eller hos de med risiko for hypotensjonsepisode. Leger skal skreddersy dosen og behandlingens varighet basert på pasientens tilstand og respons.



På
www.orionpharma.no
finner du produkt-
informasjon,
doseringskort
m.m.

SIMD-508/2020/1217

Webinarer og undervisning innen **Avansert & akutt HJERTESVIKT**



Delta på web-baserte forelesninger innen
avansert og akutt hjertesvikt

Programmet for vinteren 2021 oppdateres fortløpende
på www.orionpharma.no/op-undervisninger



Hold deg oppdatert på
www.orionpharma.no/op-undervisninger

Referat fra årsmøte i NAF 2020

Møtetidspunkt	Mandag 26.10.20 kl 17-18.
Møtested	Styret møttes ved Legenes hus Oslo. Øvrige deltakere deltok på web i møteplattformen Zoom. Denne inkluderer mulighet for å stemme.
Referent	Magna Hansen.
Tilstede fra Styret:	Leder Jon Henrik Laake, medlemssekretær Gunhild Øverland, høstmøtesekretær Camilla Christin Bråthen, styremedlem Eirik Nydal Adolfsen, nestleder/sekretær Magna Hansen og kasserer Skule Mo.
Øvrige deltakere:	35 medlemmer.
2020-01	Åpning av møtet ved leder Jon Henrik Laake.
2020-02	Godkjenning av innkalling og sakliste. Møteinnkallingen ble sendt til alle medlemmer i E-post og var å finne i NAFForum som ble sendt ut til alle. Zoom-lenke ble utsendt i forkant av møte for digital deltakelse. Godkjent uten innvendinger.
2020-03	Valg av ordstyrer: Camilla Bråthen
2020-04	Valg av referent: Magna Hansen
2020-05	Valg av kontrollør: Gry Bjørnstad fra DNLF
2020-06	<p>Årsmeldinger</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Årsmelding fra styret i NAF (Kommentar fra JMO om at kollegaene Lind og Lindbæk var æresmedlemmer av NAF og at dette burde understrekes.) 2. Årsmelding fra Anestesiutvalget (ANU) 3. Årsmelding fra Intensivutvalget (IU) 4. Årsmelding fra Akuttutvalget (AKU) 5. Årsmelding fra Smerteutvalget (SU) 6. Årsmelding fra Utvalg for pasient sikkerhet og kvalitet (UPK) 7. Årsmelding fra Forskningsutvalget (FU) 8. Årsmelding fra Spesialitetskomiteen 9. Årsmelding fra SSAI 10. Årsmelding fra UEMS 11. Årsmelding fra NAFWeb 12. Årsmelding fra NAFForum 13. Årsmelding fra stiftelsen Institutt til fremme av anestesiologisk forskning (valgt å ikke dekke prispenger for 2019) 14. Årsmelding for NAF økonomi 2019 (inntekter mer enn beregnet, så overskudd ca 200 000 i forhold til det som var budsjettert. Styret og underutvalg har brukt mindre enn budsjettert) 15. Årsmelding FuNAF 16. Årsmelding NYA <p>Årsmeldingene var publisert i NAFForum, med unntak av Årsmelding fra anestesiutvalget som blir lest opp, den innkam dagen for årsmøtet. Kommentarer i () ved de enkelte meldingene.</p> <p>Alle Årsmeldinger tas til etterretning av Årsmøtet.</p>
2020-07	<p>Forslag til kontingent</p> <p>Det vises til kasserers gjennomgang av økonomi og budsjett</p> <p>Forslag til vedtak: Styret foreslår en årsmøtefastsatt kontingent på 150 kr per medlem for 2021.</p> <p>Vedtatt av årsmøtet: Ingen stemmer mot – Vedtatt</p>
2020-08	<p>Forslag til budsjett presenteres av kasserer.</p> <p>Forslag til vedtak: Budsjett for 2021 godtas. Vedtatt av årsmøtet, ingen stemmer mot.</p>
2020-09	<p>Saker fra styret:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Styret foreslår at Høstmøtet 2021 arrangerer og legges til Tromsø. 2. Styret foreslår at Høstmøtet 2022 avlyses fordi det sammenfaller med SSAI-kongress i Oslo samme år. <p>Begge forslag vedtas av årsmøtet</p>

2020-10	<p>Valgkomiteens innstilling og valg</p> <p>Valgkomiteen har bestått av leder Trine Kåsine og komitemedlemmene Marie Skontorp og Filip Bjørndal. Innstillinger er foretatt ut fra behov for kandidater, den enkeltes ønske om å stille, egnethet, geografisk spredning/regional representasjon.</p> <p>Valgkomiteens innstillinger til leder, nestleder, NAFs underutvalg, vararepresentant faglandsrådet, WEBredaktør, NAForum redaktør og årsmøtevalgt SSAI-representant tas til følge av årsmøtet, ingen motkandidater eller stemmer mot.</p> <p>Valgt er følgende:</p>
	<p>Anestesiutvalget: Svein Are Monsen, Sandnessjøen - leder Erik Isern, St Olav Kristoffer Hennum, Ålesund Fasial Khan -UNN</p>
	<p>Intensivutvalget: Kristian Strand, SUS - leder Anniken Haavind, UNN Pål Klepstad, St Olav Finn Andersen, Ålesund Trine Marie Gudem, OUS</p>
	<p>Akuttutvalget Camilla Munch, Lillehammer Christoffer Sandsmark, SØ Magnus Lauritzen, AHUS Per Bredmose, OUS Oda Uhlin Husebekk, Ålesund</p>
	<p>Smerteutvalget Pascal Löhr, SUS Augstein Svedahl, St. Olav Lene Skaaden, SØ Aslak Johansen, UNN Audun Stubhaug, OUS leder</p>
	<p>Forskningsutvalget Lars Øyvind Høiseth, OUS Shirin Frisvold, UNN - leder Hilde Norum, OUS Andreas Krüger, St Olav Geir Olav Dähle, HUS Thomas Lindner, SUS</p>
	<p>Utvalg for pasientsikkerhet og kvalitet Guttorm Brattebø, HUS Maria Bekkenes, OUS Jannicke Mellin-Olsen, Vestre Viken Håkon Abramsen, SUS Caroline Fugelli, SUS</p>
	<p>Spesialitetskomiteen 5 Medlemmer: Christina Dahl Solberg, UNN Christiane Skåre, OUS (leder) Stine Hårdnes, Sykehuset Innlandet Ørjan Aasebø, HUS YLF: Sofie Iversen, HUS</p> <p>3 Varamedlemmer: Hans Christian Nyreørd, Diakonhjemmet Guro Kalager, Arendal YLF: Tina Nilsen, UNN</p>
	<p>Faglandsråd (vara) Magna Hansen– UNN</p> <p>Webredaktør Håkon Trønnes</p> <p>NAForum-redaktør Anne Berit Guttormsen</p> <p>Årsmøtevalgt representant SSAI Kristian Strand, SUS</p>

Oslo, 26.10.2020
Magna Hansen
Gjennomlest og godkjent av styret i NAF

NORGE P.P.

Returadresse:
Apriil story AS
Kong Christian
Frederiksplass 3,
5006 Bergen



CATSmart® Autotransfusjons- maskin



CATSmart har:

- spesielt rask prosesseteknikk som gir tilgang til vaskede røde celler allerede etter 40 ml oppsamlet sårblood
- utmerket vaskekvallitet som gir pasienten sikkert blod. Vaske-teknikken fjerner mer enn:

Heparin	99 %
Potassium	95 %
Fritt Hb	95 %
Ikke emulgert fett	99 %
Albumin	95 %

For mer informasjon se:
[www.fresenius-kabi.no/
Produkter/Transfusjonsteknologi](http://www.fresenius-kabi.no/Produkter/Transfusjonsteknologi)

Jrnkkom.no | 11430 | November 2017