



NAForum



34-2
2021

Høstmøtet 2021 i Tromsø
"Akutt " røntgen thorax
Cannabinoider
Nasalt nalokson mot overdose
Første steg mot et kommersielt produkt



ImmunoCAP Tryptase-test

Unik markør for alvorlige reaksjoner / mastocytose.

ImmunoCAP™ Tryptase er en unik markør som måler det totale nivået av tryptase, frigjort fra mastceller til blodbanen i blodsirkulasjonen. Forhøyet tryptasenivå hjelper klinikere med å bekrefte mastcelleaktivering ved forskjellige sykdommer og reaksjoner. ¹⁻³

- Alvorlige allergiske reaksjoner
- Allergenspesifikk immunterapi
- Mastocytose
- Hematologiske lidelser

ImmunoCAP™ Tryptase muliggjør måling av forbigående økning i tryptasenivåene, i tillegg til å etablere personens basalnivå for tryptase. En forbigående økning av tryptase under en alvorlig reaksjon, hjelper med å identifisere og vurdere reaksjonens alvorlighetsgrad. ¹ Et vedvarende forhøyet basalnivå av tryptase er en indikator på mulig mastocytose. ^{1,3}

Referanser

1. Schwartz, L.B., Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006. 26(3): p. 451-63.
2. Bonifazi, F., et al., Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 2005. 60(12): p. 1459-70.
3. Horny H-P et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.
4. Valent P, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011(157):215–25.

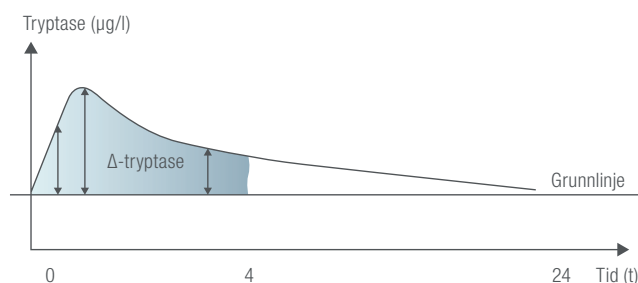
Tryptase (hva og når)

Forbigående forhøyet tryptasenivå

- 15 minutter til 3 timer etter reaksjonen ^{1,2}

Etabler tryptase basalnivå

- 24 – 48 timer etter reaksjonen, når alle kliniske symptomer er tatt hånd om ^{2,3}
- Mastcelle-aktivering bekrefte dersom Δ -tryptase er $\geq 20\%$ av pasientens eget basalnivå + 2 $\mu\text{g}/\text{li}$ ⁴



Finn ut mer på thermoscientific.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC



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

Stian Hallén
Tag fra Tromsø.

NAForum på internett

www.nafweb.no

INNHOOLD

NAForum, Vol 34; 2021, nr. 2

- 4** Lederen har ordet
Jon Henrik Laake
- 6** Redaktøren har ordet
Anne Berit Guttormsen
- 7** Styrets hjørne
- 8** Høstmøtet 2021
- 12** Pasient i 50-årene med rask forverring av kjent Covid-19-sykdom og behov for non-invasiv ventilasjonsstøtte
Marte Morin Jørgensen, Sjur Hansen Tveit, Ole Kristian Fossum, Robert Bentehaugen og Njål Kinne
- 15** «Akutt» røntgen thorax
Øyvind Bruserud
- 19** Cannabinoider
Tone Høivik
- 21** Utstyr til ventilasjon av barn født ved og nær termin
Kari Holte, Hege Ersdal, Siren Rettedal, Ketil Størdal og Claus Klingenberg
- 24** Nasalt nalokson mot overdose. Første steg mot et kommersielt produkt.
Ola Dale
- 35** No Time To Debrief, No Time To Grieve
Anas Ismaili
- 37** Intervju med anestesilege Nora Zergi feltarbeider i Leger Uten Grenser
Luwam Bede
- 43** Pre-operativ kardial vurdering til ikke – kardial kirurgi hos eldre pasienter – hva er det vi mangler?
Elin Aakre
- 47** Nyfødt resuscitering - «Safer Births» studier endrer guidelines
Hege Langli Ersdal



nafweb.no

NR 2 2021

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

Koronakommisjonen

Fra intervjuene med koronakommisjonen ¹ fremgår det at Folkehelseinstituttet forutså, og ga beskjed om, at det ville bli behov for større intensivkapasitet, at Helsedirektoratet innså at kapasiteten fort ville bli for liten, og at Regjeringen bevisst har valgt å holde norsk intensivkapasitet på et lavt nivå fordi man har ansett kostnadene for å bli for store dersom kapasiteten blir økt på permanent basis.

Covid-19 var en forventet hendelse. Selv om det de fleste så for seg var en pandemisk influensa har covid-19 pandemien klare fellestrekk med forventede scenarier. I 2009 fikk vi et forvarsel med svineinfluensa-pandemien. Etter dette ble det utarbeidet planer for hvordan man skulle forberede seg på, og respondere, ved senere pandemier. Dette ble i liten grad fulgt opp med konkrete tiltak i form av beredskapslagre, fysiske kapasiteter, og kompetanseutvikling, slik at vi stod like uforberedt som for 11 år siden da covid-19 pandemien var et faktum. ² Men koronakommisjonen har ikke belyst ansvarsforholdene rundt dette praktiske beredskapsarbeidet, og de ansvarlige har heller ikke reflektert offentlig over sin egen unnfalighet. Det er verdt å merke seg at koronakommisjonens leder selv har hatt topplederansvar i helsetjenesten i mange år og helt klart ville være inhabil dersom kommisjonen skulle vurdere slike forhold.

Høsten 2020 har Stortinget behandlet et forslag fra opposisjonspartiene om å styrke norsk intensivkapasitet. ³ NAF har gitt sin tilslutning til dette forslaget som ville pålegge regjeringen å sikre at det utdannes nok intensivsykepleiere og anestesileger med intensivmedisinsk kompetanse, og å gjennomgå finansieringsordningen for sykehusene slik at den ikke gir incentiver for å bygge ned intensivkapasiteten. Regjeringspartiene og Fremskrittspartiet stemte imot forslaget, men Stortinget vedtok å be regjeringen gjennomgå alle forhold rundt sykehusenes intensivkapasitet og beredskap i etterkant av covid-19-pandemien, herunder også de private, slik at helsetjenesten er forberedt på krisesituasjoner som innebærer økt pasienttilstrømning. Vi har ikke funnet eksempler på at

koronakommisjonen berører slike politiske prosesser som adresserer det praktiske beredskapsarbeidet.

Det er grunn til å peke på at norsk intensivmedisin har tatt store løft i forbindelse med pandemien, og at dødeligheten i norske intensivenheter har vært lav. ⁴Norsk intensivmedisinsk forskning er imidlertid underfinansiert. Ved Forskningsrådets ekstraordinære tildeling av midler til forskning under pandemien ble de intensivmedisinske fagmiljøene tildelt midler til bl.a. oppfølgingsstudier av covid-19 pasienter (livskvalitet o.a.), men det ble ikke avsatt midler til klinisk forskning på intensivmedisinske intervensjoner (respiratorbehandling o.a.). Derimot ble det avsatt svært store midler til legemiddelforskning (WHO-Solidarity) og til en rekke andre studier som ikke direkte berører pasientbehandlingen. NAF kan ikke se at koronakommisjonen omtaler behovet for at våre forskningsinstitusjoner er tilstrekkelig beredt til å trå til på kort varsel – helst i samarbeid med andre land – for at vi skal kunne bidra til et robust kunnskapsgrunnlag ved kommende epidemier og katastrofer.

Referanser:

1. Koronakommisjonen. <https://www.koronakommisjonen.no>
2. Flaatten H, Almeland SK Strand K. Helseberedskap mellom to pandemier: alltid beredt? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2020 May 7;140(9). doi: 10.4045/tidsskr.20.0341.
3. Stortinget. Representantforslag om å styrke norsk intensivkapasitet. Dokument 8:144 S (2019-2020), Innst. 144 S (2020-2021). <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Saker/Sak/?p=80306>
4. Laake JH, Buanes EA, Småstuen MC, et al (2021) Characteristics, management and survival of ICU patients with coronavirus disease-19 in Norway, March-June 2020. A prospective observational study. *Acta Anaesth Scand*. <https://doi.org/10.1111/aas.13785>

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 vevsoksimetrisystem



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](https://www.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



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

REDAKTØREN HAR ORDET

Stay away from negative people. They have a problem for every solution

Albert Einstein

Klokka er sånn ca seks – det er stille – det regner – Verden normaliseres. På VG oppdatering om koronaviruset står det at det var 195 smittede i går, at trenden er synkende og at det er satt 3308578 koronavaksiner. Jeg puster lettet ut- nå kan vi igjen snart møtes på normalt vis. Såååå deilig.

Tromsø planlegger Høstmøte i uke 43 – håper at mange kan samles for å lære av hverandre – spennende program forresten. Jeg gleder meg å høre ACTA foreleseren- Lene Heise Garvey som skal snakke om perioperativ anafylaksi. Hun er en nestor innenfor perioperativ anafylaksi og har bidradd til å utvikle dette forskningsfeltet gjennom en periode på nesten 30 år. Hun har også sammen med Philip Hopkins stått i bresjen for å etablere en internasjonal gruppe av leger og forskere som er interessert i perioperativ anafylaksi, ISPAR (The International Suspected Perioperative Allergic Reaction Group). Denne gruppen så dagens lys i juni 2018 da et internasjonalt kollegium med interesse for anafylaksi møttes for å lage et spesialnummer av British Journal of Anaesthesia om perioperativ anafylaksi.

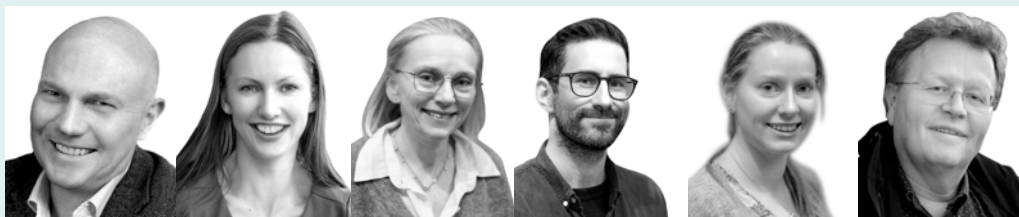
I fotballkampen mellom Danmark og Finland ble vi på grusomt vis minnet om at kunnskap om og praktiske ferdigheter i hjertelungeredning redder liv. Den kjente danske fotballspilleren Christian Eriksen segnet om med sannsynlig hjertestans og ble gjenopplivet av lagkamerater. I ettertid fikk NRK kritikk for å ha vist hva som skjedde minutt for minutt med nærgående filming. Videoen er så vidt meg bekjent ikke spilt i reprise, for med hvilken rett kan pressen vise hva som skjer når en kjemper for å overleve?

Som alltid er det mange spennende artikler i NAForum. Jeg anbefaler også innlegget til Anas Ismaili "No Time to Debrief, No Time to Grieve." Hjerteskjærende lesning fra en stemme i et land som blir bombet sønder og sammen.

*God sommer
Bergen 15. juni 2021*



Tag fra Damsgård i Bergen. Foto: Anne Berit Guttormsen



STYRETS HJØRNE

Det er lite fysiske møter om dagen. Ett år inn i pandemien er det fortsatt Zoom, Teams og andre virtuelle plattformer som gjelder. Men organisasjonsarbeidet fungerer også under disse betingelsene.

I løpet av våren har NAF arbeidet på flere arenaer. Et viktig gjennomgangstema har vært norsk intensivkapasitet. Leder har skrevet innlegg i DN der mangel på intensivkapasitet belyses generelt¹, intervju i VG der kapasiteten ved Ahus diskuteres spesielt², og innlegg i Aftenposten der man ser på sammenhengen mellom dårlig intensivkapasitet og finansieringsmodellen av våre intensivenheter³. DN publiserte en kommentar kalt «Intensivkrise i Norge? Nepe»⁴. Leder i NAF har sammen med leder av Norsk Sykepleierforbund og leder av Landsgruppen av intensivsykepleiere skrevet tilsvaret til denne⁵. Det er viktig for NAF at anestesifaget er tydelig representert når norske myndigheter tar avgjørelser vedrørende norsk intensivbehandling, -organisering og -kapasitet. Det er i all hovedsak norske anestesileger som døgnbemanninger og drifter norske intensivavdelinger. Det kom derfor som en overraskelse at fagdirektørene i helseforetakene i mars avholdt dialogmøte og startet en prosess vedrørende norsk intensivmedisin uten involvering fra NAF. Spørsmål som ble tatt opp var bla. «formalisering av kompetanseområdet intensivmedisin, tydeliggjøring av definisjoner av begreper som intensivmedisin, intensivavdeling og intensivpasient, og grunnleggende krav til kompetanse hos utøvere av intensivmedisin». Dette er svært viktige og komplekse temaer, og svarene på disse spørsmålene vil legge grunnleggende føringer for organisering av intensivmedisin i Norge i fremtiden. Ila våren har det vært tett korrespondanse mellom intensivutvalget, styret i NAF, Norsk intensiv- og pandemiregister, mfl, og det har blitt sendt brev til fagdirektørene i helseforetakene der vi ønsker en bredere forankring av denne prosessen i det norske anestesifaglige miljøet, og en særlig involvering av arbeidstakerorganisasjonen, dvs NAF.

NAF var representert på Legeforeningens Faglandsråd i april⁶. Faglandsrådet er en del av Fagaksen i Legeforeningen. Denne ble etablert for noen år siden for å tydeliggjøre at DNLF er en organisasjon som både gjør fagforeningsarbeid (ivaretar arbeidsvilkår, lønn, osv til medlemmene), og besitter en stor fagmedisinsk kompetanse. NAF sin LIS-representant i

styret, Adolfsen, blir LIS-vararepresentant i Fagstyret. Anne Berit Guttormsen, en nestor i NAF og standhaftig redaktør i NAForum, var også i fokus på Faglandsrådet: Hun vant Legeforeningens grunnutdanningspris for sin utrettelige innsats for medisinstudentene i Bergen. NAF gratulerer!

Akuttutvalget har arbeidet med NAF sitt høringssvar til «Utredning om organisering av luftambulansetjenesten». NAF styret har sendt høringssvar på «Evaluering av LIS-ordningen». NAF styret har sendt høringssvar på «NOU 2021:6 Myndighetenes håndtering av koronapandemien». I sistnevnte fokuserer vi på manglende beredskap og planlegging, lav intensivkapasitet, for lite intensivpersonell, smittevernutstyr, usikkerhet rundt lagre av teknisk utstyr, manglende tilslutning fra Helsedirektoratet til nasjonale faglige retningslinjer for behandling av covid-19, underfinansiering av norsk intensivforskning, og behovet for et mer strukturert rehabiliteringstilbud.

Til slutt: NAF sine nettsider, nafweb.no, har blitt flyttet tilbake under Legeforeningens paraply. Nettadressen nafweb.no fungerer fortsatt, men man blir nå videreført til legeforeningen.no/nafweb. Her finner du det vanlige innholdet, inkludert alle tidligere nummer av NAForum. Leter du etter Gunnhild Holmaas sin glimrende artikkel om ketoacidose? Ingen fare; Nummer 1, 2018.

Styret i NAF ønsker alle medlemmer en riktig god sommer.

Kilder:

- <https://www.dn.no/innlegg/vi-har-ingenting-a-ga-pa-i-norsk-intensivmedisin/2-1-959119>
- <https://www.vg.no/nyheter/innenriks/i/Epzj03/kritiserer-ahus-kapasiteten-en-skandale>
- <https://www.aftenposten.no/meninger/debatt/i/kRQyWj/vil-du-vite-hvorfor-norske-sykehus-er-blitt-saarbare-foelg-pengene>
- <https://www.dn.no/kommentar/jon-henrik-laake/helse/politikk/intensiv-krise-i-norge-neppe-sykehusene-kan-ikke-vare-permanent-rustet-for-det-ekstraordinare/2-1-989471>
- <https://www.dn.no/innlegg/helse/korona/koronaviruset/innlegg-intensivkapasiteten-handler-om-mer-enn-koronapandemien/2-1-991019>
- <https://www.legeforeningen.no/om-oss/organisasjonen/rad-og-utvalg/fagstyre-og-faglandsrad/faglandsradsmotet-2021/>



Foto: Julia Fieler



Høstmøtet 2021

27. til 29. oktober på Clarion Hotel The Edge i Tromsø

For årets høstmøte har vi valgt en hybridløsning. Vi håper flest mulig vil komme til Tromsø så lenge koronasituasjonen åpner for dettel. Samtidig vil det være mulig å følge høstmøtet digitalt for de som ikke kan komme nordover. Eksklusivt for dem som møter opp i Tromsø vil være mulighet for å delta på en workshop i regionalanestesi. Detaljer om workshopen kommer over sommeren.

Foreløpig program

Onsdag 27. oktober

08:30-10:00 Registrering og utstilling

10:00-10:30 Åpning

Plenumsesjon

10:30-11:15 How can design be used to drive Healthcare Improvements?
Alyson Walker (UK)

11.15-12:00 Ny pandemi -ny evidens? Jon H Laake (OUS), Hans Flaatten (HUS), Vibecke Sørensen (Bærum sykehus)

Rundebordsdebatt om det å forholde seg til et relativt ukjent agens med nytt symptom-bilde, hva skal til for å endre på etablert praksis, hvilket evidensgrunnlag skal man vente på; hvordan har vi håndtert dette i forbindelse med Covid-19; hva har vi lært og hvordan bør vi forholde oss ved neste pandemi.

12:00-13:00 Lunsj

13:00-14:30 Frie foredrag

14:30-15:00 Pause og utstilling

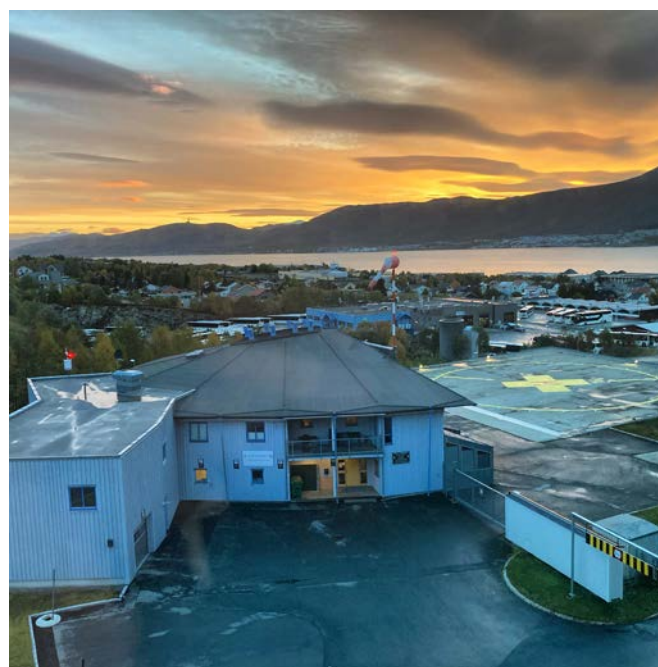
Parallele sesjoner A og B (15:00-16:30)

Parallell A: COVID

15:00-15:30 Neurological complications of COVID, Chiara Robba (IT)

15:30-16:00 COVID i Norge, foreleser fra Norsk intensiv- og pandemiregister

16:00-16:30 COVIDforskning, Andreas Barratt-Due (RH)



Nattmorgen sett fra Intensiv. Foto: Håkon K. Bakke

Parallell B: Anestesi

15:00-15:30 Anestesi til det hjertesyke barnet ved non-kardiell kirurgi, Ulf Mostad (St.Olav)

15:30-16:00 Communicating with and anaesthetising the anxious child, Alyson Walker (UK)

16:00-16:30 Regionalanestesi til barn, foreleser annonseres senere

16:30-17:00 Pause og utstilling

17:00-18:00 ACTA forelesning: Perioperativ allergi og anafylaksi, Lene Heise Garvey (DK)

18:00-18:30 Pause og utstilling

18:30-20:00 Interessegrupper, program annonseres senere.



Torsdag 28. Oktober

08:30-09:15 Hvordan få forskning inn i klinikken? (Rundebordsdebatt)
Elin Bjørnstad (HUS), Shirin Frisvold (UNN), Anita Schumacher (UNN),
Jon H Laake (OUS), Torben Wisborg (Helse Finnmark)

09:15-10:00 Bærekraftig anestesi, foreleser annonseres senere

10:00-10:30 Pause og utstilling

Parallele sesjoner C og D (10:30-12:00)

Parallell C: Smerte

10:30-11:00 Krigsrelaterte amputasjonsskader i Gaza,
Hanne Heszlein-Lossius (Haukeland Universitetssykehus)

11:00-11:30 Der medikamentene ikke virker, er alt håp ute? Fantom-/
stumpmerter og andre kroniske ekstremitetssmerter, Lena Danielsson
(UNN)

11:30-12:00 Perioperativ anestesi og analgesi til smertepasienten, state-of-
the-art, Aslak Johansen (UNN)

Parallell D: Intensiv

10:30-11:00 Den eldre intensivpatienten, muligheter og begrensninger,
Hans Flaatten (HUS)

11:00-11:30 Donasjon: status og utfordringer, Dag Wendelbo Sørensen
(OUS/NOROD).

11:30-12:00 Den immunosupprimerte intensivpatienten, foreleser annon-
seres senere.

12:00-13:00 Lunsj

Parallele sesjoner E og F (13:00-14:30)

Parallell E: Akuttmedisin

13:00-13:30 Blødningssjokk og fysiologisk rasjonale for tidlig transfusjon
med fullblod, Geir Strandenes (HUS/Forsvarets Sanitet)

13:30-14:00 Det alvorlig syke, uavklarte barnet, Marianne Nordhov (UNN)

14:00-14:30 ECMO-tilbud til pasienter utenfor ECMO-sentrene, Terje Strand
(OUS) og Torvind Næsheim (UNN)

Parallell F: Pasientsikkerhet

13:00-13:30 Faglig forsvarlig bemanning, foreleser annonseres senere

13:30-14:30 Faglig forsvarlig sedasjon/anestesi utenfor intensiv/opera-
sjonsavdeling, foreleser annonseres senere

14:30-15:00 Pause og utstilling

15:00-16:30 Frie foredrag

16:30-17:00 Pause og utstilling

17:00-18:00 Årsmøte NAF

19:30- Festmiddag

Fredag 29. oktober

09:00-10:00 Otto Mollestads minneforelesning

10:00-10:20 Pause og utstilling

10:20-11:20 "Katastrofe". Hvordan løse akutsituasjoner som overskrider
kapasiteten, og hvordan ta vare på hverandre - med utgangspunkt i
Fagerengtragedien.

Bård Rannestad (UNN), Trine Lynghaug (UiT) og Mads Gilbert (UNN)

11:20-11:35 Benstrekk

11:35-12:15 Hurtigforedrag 4 x 7 minutter

12:15-12:30 Benstrekk

12:30-13:00 Avslutning, presentasjon av høstmøtet 2023

13:00 Lunsj

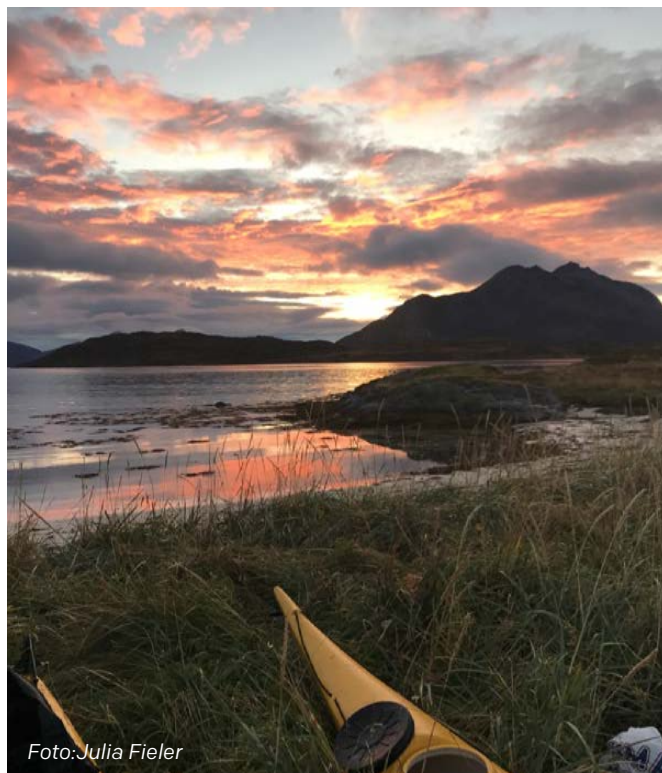


Foto: Julia Fieler

Send abstrakt til Høstmøtet 2021

En vesentlig del av Høstmøtet er presentasjon av egen forskning eller spennende kasuistikker, slik at kollegiet kan lære, diskutere, og la seg inspirere.

Vi oppfordrer leger i spesialisering, overleger, og forskere til å sende inn abstrakt.

Høstmøtearrangøren har satt opp sesjoner for de frie foredragene og i utgangspunktet vil alle som får sitt abstrakt akseptert, få fremføre sin presentasjon muntlig.

All forskning som gjøres av anestesiloger er anestesiologisk forskning!

Frist for innsendelse av abstrakt til årets høstmøte er 5. September 2021.

Hvordan skrive abstrakt?

- Abstraktet leveres i som word-document (*.doc eller *.docx) med fonten Times New Roman 12.
- Abstraktet kan skrives på engelsk eller norsk.
- Tittel skrives med store bokstaver i fet font.
- Alle forfattere oppgis med initialer på fornavn, etterfulgt av punktum og så etternavn. Forfattere separeres med komma. Affiliasjon oppgis som fotnote.
- Maksimal lengde er 400 ord (gjelder selve abstraktteksten). Det anbefales at man tilstreber å gjøre det noe kortere.
- Figurer aksepteres ikke.
- Abstraktet bør være disponert på en av følgende måter:
Studier: Innledning, Materiale og metoder, Resultater og Konklusjon
Kasuistikker: Introduksjon, Sykehistorie og Diskusjon
- Det forventes at det leveres fokuserte abstrakt med godt gjennomarbeidet språk.
- Abstrakt må «stå på egne ben», det vil si ikke henvis til senere foredrag. Leseren skal kunne få med seg det viktigste ved å bare lese abstraktet.
- Det kan oppgis inntil 3 referanser.



Hvordan sende inn abstrakt?

For å sende inn abstrakt til godkjenning, må det sendes som vedlegg på e-post til:

abstract@nafweb.no innen angitt frist.

Angi navn og e-post adresse til den forfatteren som Forskningsutvalget skal korrespondere med.

Ta kontakt med Forskningsutvalget (abstract@nafweb.no) dersom du ikke har mottatt en vurdering av abstraktet innen 20. september.

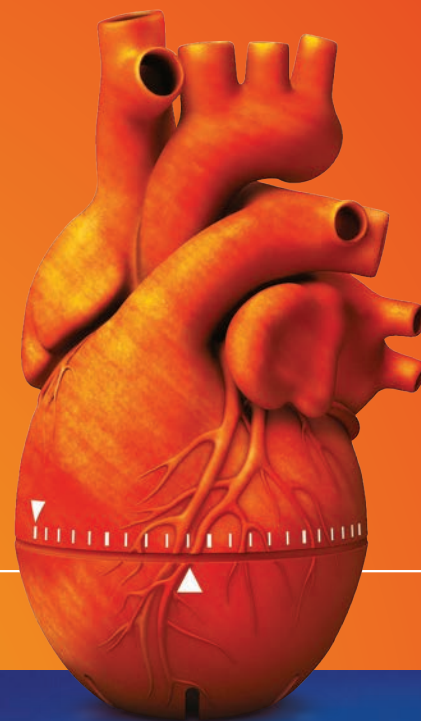
SIMDAX® (levosimendan) GIR TID VED AVANSERT OG AKUTT HJERTESVIKT¹

Ved å gi:

- symptomforbedring²
- forbedret hemodynamikk²
- vedvarende effekt i opptil 9 dager³

På www.orionpharma.no finner du produktinformasjon, doseringskort m.m.

SIMDAX®
levosimendan



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

Registrer deg til våre kostnadsfrie ukentlige lunsjwebinarer med ledende eksperter innen avansert og akutt hjertesvikt

Programmet oppdateres fortløpende

For påmelding og ytterligere informasjon, se
www.orionpharma.no/op-undervisninger

SIMDAX® (Levosimendan)

Kalsiumsensitiserer.

Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Simdax skal fortynnes før administrasjon. Infusjonen er kun for intravenøs bruk og gis via en perifer eller sentral administrasjon.

Indikasjon

Korttidsbehandling av akutt dekomponert alvorlig kronisk hjertesvikt (ADHF) i situasjoner hvor konvensjonell behandling ikke er tilstrekkelig og ved tilfeller hvor inotrop støtte er hensiktsmessig.

Dosering og administrasjonsmåte

Simdax bør administreres i et sykehusmiljø der tilstrekkelig overvåkningsutstyr og ekspertise for bruk av inotrope midler er tilgjengelig. EKG, blodtrykk og hjerterefrekvens skal overvåkes i løpet av behandlingen, og urinproduksjonen måles. Til pasienter med akutt dekomponering av alvorlig kronisk hjertesvikt er det anbefalt at infusjonen varer i 24 timer.

Spesielle pasientgrupper

Barn og ungdom <18 år: Bør ikke brukes. Eldre: Ingen dosejustering er nødvendig.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene. Alvorlig hypotensjon og takykardi. Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikelfyllingen og/eller tømningen, alvorlig nedsatt lever-/nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min). Tidligere Torsades de Pointes.

Sikkerhetsinformasjon⁴

Svart vanlige bivirkninger er ventrikulær takykardi, hypotensjon, hodepine. En initiell hemodynamisk effekt av levosimendan kan være en reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Levosimendan bør derfor anvendes med forsiktighet hos pasienter med lavt baseline systolisk eller diastolisk blodtrykk, eller hos de med risiko for en hypotensiv episode. Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før infusjon av levosimendan. Leger skal tilpasse dosen og behandlingen basert på pasientens tilstand og respons. Kvinner som får levosimendan bør ikke amme. Det er ingen erfaring i bruk av levosimendan hos gravide kvinner.

Pakninger og priser

1 x 5 ml (hettegl.) kr 8962,30. 4 x 5 ml (hettegl.) kr 35740,50.

Basert på SPC godkjent av SLV: 27.04.2021

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

Referanser

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, 27.04.2021, pkt. 5.1
3. Simdax preparatomtale, 27.04.2021, pkt. 4.2
4. Simdax preparatomtale, 27.04.2021, pkt. 4.4, 4.6, 4.8



Marte Morin Jørgensen
LIS anestesi Ahus



Sjur Hansen Tveit
LIS anestesi Ahus



Ole Kristian Fossum
Seksjonsoverlege intensiv
Ahus
Ole.Kristian.Fossum@ahus.no



Robert Bentehaugen
Overlege intensiv Ahus



Njål Kinne
Spesialist pediatri og overlege
intensiv Ahus

Pasient i 50-årene med rask forverring av kjent Covid-19-sykdom og behov for non-invasiv ventilasjonsstøtte

Pasienter med alvorlig Covid-19-sykdom har ofte et gjennkjennelig sykdomsforløp med respiratorisk forverring og behov for ventilasjonsstøtte rundt sykdomsdag 10 til 12, en antatt kritisk fase. Fortrinnsvis forsøkes non-invasiv ventilasjon (NIV), med eventuell påfølgende intubasjon og respiratorbehandling ved manglende behandlingseffekt. Tidlig målstyrt evaluering av behandling og god NIV-toleranse er essensielt for å lykkes med denne strategien. Vi illustrerer her problemstillingen med en pasient i 50-årene med rask forverring av kjent Covid-19-sykdom.

Pasienthistorien

En 52 år gammel mann ble innlagt ved Akershus universitetssykehus med tiltagende respiratorisk besvær på symptomdag 10 av kjent Covid-19-sykdom. Diagnosen var stilt på bakgrunn av positiv SARS-CoV-2 B.1.1.7 PCR-test på symptomdag tre etter debut med hodepine, myalgi og etter hvert milde luftveissymptomer. Pasienten var tidligere vesentlig frisk og med godt funksjonsnivå, men var lett overvektig og med tidligere røykehistorikk.

Førstevurdering ved ambulanspersonell avdekket en respirasjonsfrekvens (RF) på 30/min og en perifer oksygensaturasjon (SpO_2) på 86% uten oksygentilskudd. Ved vurdering i akutt-mottaket var pasienten våken, klar og orientert og sirkulatorisk upåfallende med blodtrykk 130/85 mmHg og hjerterefrekvens 88/min. Han pustet overfladisk med RF 25/min, og hadde behov for 2-3 L oksygen på nesegrime for å holde $\text{SpO}_2 > 92\%$. Arteriell blodgass viste normokapni. CT-undersøkelse av thorax avdekket bilaterale lungefortetninger forenlig med SARS-CoV-2 viruspneumoni, og det ble ikke funnet tegn til lungeemboli. Pasienten var lett febril med temperatur på 38,2 °C og biokjemisk status med forhøyede inflammasjonsparametere. P-Ferritin 1864 µg/L (Ref. 30-400), P-LD 550 U/L (105-205), S-CRP 70 mg/L (<5). Det var normale leukocyt-tall med lymfocytter i referanseområde. P-D-dimer var forhøyet til 0,8 mg/L (0-0.5). Det ble startet behandling med glukokortikoid og lavmolekylært heparin og pasienten ble lagt på sengepost

for observasjon og videre behandling. Han ble oppfordret til intermitterende mageleie og hyppig bruk av PEP-fløyte, og mottok oksygensupplement på nesegrime.

Pasientens tilstand ble raskt forverret det første døgnet etter innleggelse. Man observerte tiltagende respirasjonsarbeid og økende oksygenbehov, og han ble overflyttet sykehusets intensivavdeling for non-invasiv ventilasjonsstøtte. I henhold til avdelingens flytskjema for pasienter med alvorlig Covid-19-sykdom og behov for ventilasjonsstøtte (Figur 1) ble pasienten tilstand revurdert raskt etter oppstart av NIV-behandling. Ved legetilsyn etter én time var de initiale innstillingene uendret (PEEP 5 cmH₂O, trykkstøtte 5 cmH₂O, FiO₂ 0,4). Pasienten hadde da SpO_2 94%, RF 22/min, minuttvolum (MV) ca. 15 L/min, PaO₂/FiO₂-ratio 26 kPa og PaCO₂ 4.4 kPa. Behandlende lege valgte å kontinuere NIV-behandling og det ble besluttet å benytte lavdosert intravenøs deksmedetomidin gjennom natten for optimalisert NIV-toleranse. Pasientens tilstand forverret seg påfølgende døgn, med tiltagende respirasjonsarbeid og MV økende opp mot 20 L/min. Han desatureerte ved selv små bevegelser og var meget besværet ved kortvarig forsøk på high-flow-behandling. Han ble holdt fastende, og av ansvarlig lege ble det vurdert at det forelå høy sannsynlighet for snarlig intubasjon. For å forbedre NIV-toleransen ble det forsøksvis startet intravenøs remifentanil-infusjon i monoterapi. Etter kortvarig behandling med 0.05 µg/kg/min ga pasienten tydelig uttrykk for subjektiv bedring. Påfølgende døgn var det tiltagende bedring av pasientens respirasjonsstatus med avtagende respirasjonsarbeid, stigende PaO₂/FiO₂-ratio og lavere MV uten økende PaCO₂. NIV-innstillingene ble gradvis nedtrappet med overgang til intermitterende high-flow-behandling og oxy-mask.

Etter fem døgn på intensivavdelingen ble pasienten overflyttet sengepost, og han ble skrevet ut til hjemmet påfølgende dag. Utskrivelsesdagen var han respiratorisk ubesværet i hvile med $\text{SpO}_2 > 94\%$ på romluft. Han ble utskrevet med henvisning til fysioterapeut samt 10 dagers tromboseprofylakse etter alvorlig Covid-19-sykdom. Seks uker etter utskrivelse er pasienten

fremdeles sykemeldt, men fysisk aktiv. Han opplever ingen særlig tungpust i aktivitet, men har vedvarende fatigue etter anstrengelse.

Pasienten har samtykket til publikasjon av denne kasuistikken.

Diskusjon

Infeksjon med SARS-CoV-2 kan gi et alvorlig sykdomsforløp preget av ARDS med oksygeneringssvikt, hyperkoagulabilitet og varierende grad av organ dysfunksjon. Hos en del pasienter er det et gjenkjennelig sykdomsbilde med symptomatisk og klinisk forverring rundt sykdomsdag 10-12, preget av rask utvikling av oksygeneringssvikt med økt respirasjonsarbeid. Fra studier på pasienter med klassisk ARDS er det etablert at pasienter som respiratorbehandles profiterer på et lunge-protectivt behandlingsregime med små tidalvolum og lave drivtrykk. (1, 2) Hos selvpustende pasienter med ARDS og uhensiktsmessig stort ventilasjonsarbeid må risiko for lunge-skade (Patient Self-Inflicted Lung Injury, P-SILI) fortløpende vurderes opp mot behov for intubasjon og mekanisk ventilasjon. (3, 4) Der det i begynnelsen av pandemien var utbredt praksis med tidlig intubasjon av pasienter med alvorlig sykdom er det etter hvert blitt mer utbredt å forsøke non-invasiv ventilasjon før eventuell eskalering til en mer invasiv strategi. WHO anbefaler nå forsøksvis bruk av NIV på pasienter med Covid-19 med mild ARDS. (5) Dette kan medføre økt risiko for varig lungeskade hos pasienter med stort respirasjonsarbeid og langvarig suboptimal NIV-behandling. I lys av dette har vi ved intensivavdelingen på Akershus universitetssykehus innført et beslutningsverktøy for pasienter med alvorlig Covid-19-sykdom og behov for ventilasjonsstøtte (Figur 1).

Pasienter som på tross av støttende behandling og oksygensupplement på sengepost ikke oppnår adekvat oksygenmetning, eller som har et stort ventilasjonsarbeid, vurderes for overflytning til overvåkningsavdeling for intensivt behandling. Ved samtidig sirkulasjonssvikt eller cerebral påvirkning vil de etter skjønnsmessig vurdering raskt bli intubert og respiratorbehandlet. Pasientene med isolert oksygeneringssvikt forsøkes behandlet med NIV i én time før behandlingseffekten vurderes etter fastsatte kriterier. Dersom NIV-behandlingen lykkes så kontinueres behandlingen i ett døgn for ny revurdering. Ved manglende effekt av NIV-behandling etter én time eller ett døgn vurderes intubasjon og respiratorbehandling. Situasjonen er dynamisk, og det er både åpent for og forventes at behandlende lege gjør klinisk skjønnsmessige vurderinger.

For å nyttiggjøre seg av NIV-behandlingen er det essensielt at pasientene er komfortable og med bevart samarbeidsevne. Dyssynkron luftflow kan skape angst og forverring av dyspnoe. Sederer skal aldri brukes mot dyssynkroni eller for å senke respiratorisk minutt- og tidalvolum. Før sedasjon vurderes det viktig å tilpasse NIV-innstillinger som trykkstøtte, stigetid og inspirasjonsavslutning. Sedasjon kan være indisert dersom pasienten på tross av dette opplever angst og uro relatert til situasjonen, masketoleranse eller inspirasjon av varm luft. Tradisjonelt er medikamentassistert NIV-toleranse forsøkt oppnådd ved bruk av titrerte doser benzodiazepiner, morfin og 2-agonisten deksmedetomidin - legemidler med til dels betydelig kontekstsensitiv halveringstid. Det er stor grad av dynamikk i denne behandlingen, noe som medfører farmakokinetiske utfordringer og risiko for overdosering.

Remifentanil har en ultra-kort halveringstid, uavhengig av endeorganfunksjon. Den korte kontekstsensitive halveringstiden gjør at den lettere lar seg titrere etter klinikk og symptomatologi, men dette må imidlertid balanseres mot økt risiko for toleranseutvikling og hyperalgesi. (6) Farmakologisk virker opioider å være særlig gunstige da de i tillegg til sin analgetiske effekt også demper overdrevet ventilasjonsarbeid, noe som virker fordelaktig i denne pasientgruppen.

Bruk av remifentanil for å oppnå NIV-toleranse er tidligere beskrevet i litteraturen. (7) Selv om remifentanil er hyppig brukt i operasjonsanestesi, fremstår klinisk bruk for å oppnå NIV-toleranse mer begrenset. (8, 9) Vår erfaring så langt er at enkelte pasienter som NIV-behandles med remifentanil som eneste analgesedativa lettere oppnår adekvat NIV-toleranse og dermed holdes innenfor ønskede behandlingsparametre. Til tross for lavere minuttvolum etter oppstart av infusjonen sees ingen tendens til uhensiktsmessig stigning i PaCO₂ og pasientene oppleves roligere og mer komfortable. Det er nærliggende å tolke det dithen at stressreduksjonen gir redusert metabolisme og CO₂-produksjon, med påfølgende redusert respiratorisk krav for CO₂-eliminasjon.

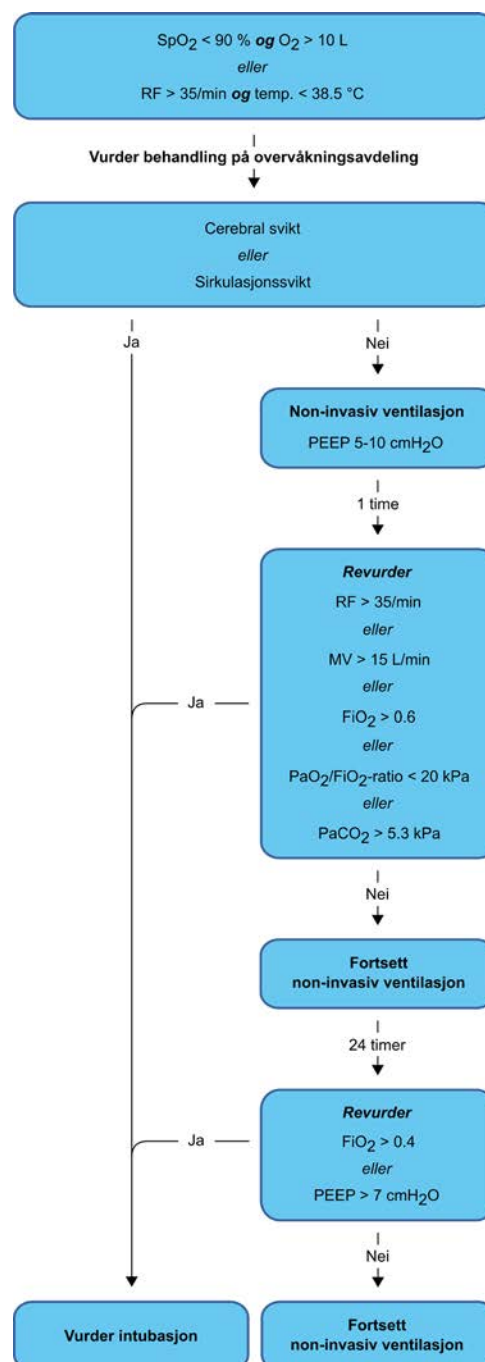
Vi benytter lave doser, i intervallet 0.02-0.06 µg/kg/min, og det er fokus på gradvis nedtrapping for å forhindre abstinenssymptomer ved seponering. Vi tilstreber å bruke remifentanil i monoterapi og kombinerer det helst ikke med benzodiazepiner eller z-hypnotika. Ved PaCO₂>4.9 kPa eller redusert bevissthetsnivå vurderes dosen nedjustert for å forhindre overdosering. Pasienter i et tidlig sykdomsstadium, og pasienter med kritisk hypoksemi allerede ved innkomst sykehus, ser ut til

i mindre grad å profitte på NIV-behandling. Vi opplever at særlig pasienter som nærmer seg sykdomsdag 10-12, en antatt kritisk fase, ser ut til å ha god effekt av behandlingen og lettere kommer seg gjennom denne delen av sykdomsforløpet uten behov for intubasjon og respiratorbehandling. I så henseende profiterte kaspasienten vår særlig på to ting. [1] Rask målstyrt evaluering av effekten av NIV-behandling og [2] optimal analgesedasjon med titrert remifentanil. Pasienten ble spart intubasjon og respiratorbehandling, tiltak som etter vår erfaring er assosiert med dårligere utfall. Vi tror at denne tilnærmingen kan være ressursbesparende og gunstig både for pasienter med alvorlig Covid-19-sykdom og pasienter med ARDS av annen årsak. Foreløpig har vi begrenset erfaring, men observasjonene så langt er interessante. Covid-19-pandemien har illustrert viktigheten av nasjonalt og internasjonalt samarbeid, og vi håper at denne kasuistikken kan stimulere til faglig diskusjon og erfaringsutveksling.

Referanser

1. Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
2. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-55.
3. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-42.
4. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(9):1014-23.
5. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020.
6. u EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia.* 2016;71(11):1347-62.
7. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Futier E, et al. Remifentanil-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):82-7.
8. Scala R. Sedation during non-invasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Shortness of Breath.* 2013(2):35-43.
9. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014;186(3):E112-22.

Flytskjema. Beslutningsstøtte ved alvorlig Covid-19-sykdom og behov for ventilasjonsstøtte.





Øyvind Bruserud

MD PhD

Lege i spesialisering ved Kirurgisk Service Klinikk,
Haukeland Universitetssykehus.
oyvind.bruserud@helse-bergen.no

«Akutt» røntgen thorax

INTRODUKSJON

Røntgen thorax er den mest brukte radiologiske undersøkelsen i medisinen og kan gi nyttig informasjon i utredningen av pasienter. I thorax har man store kontraster mellom luft, bløtdeler og beinvev som egner seg godt for røntgenundersøkelser. Undersøkelsen utføres på ulike indikasjoner som for eksempel ved utredning av et spesifikt symptom, som kontroll etter gjennomført behandling eller etter gjennomført prosedyre med risiko for lungekomplikasjoner. Standard røntgen thorax tas stående med brystet mot detektorpanelet eller filmen, pasienten puster inn og røntgenstrålene sendes inn fra ryggsiden og går i posteroanteriør (PA) retning. I tillegg tas vanligvis et sidebilde slik at thorax fremstilles i to plan. Akutt og kritisk syke pasienter er ofte for dårlig til å kunne stå og man må ta røntgenbildet i seng. Detektoren legges da bak pasientens rygg og røntgenstrålene sendes gjennom pasienten i en anteroposteriør (AP) retning. Tolkning av røntgenbilder bør alltid sammenholdes med kliniske opplysninger og være systematisk og strukturert. For å få en mest mulig systematisk tilnærming til tolkning av røntgenbildene kan det være nyttig å følge en bestemt rekkefølge når man leter etter patologi. I den følgende artikkelen presenteres et forslag til hvordan man kan vurdere kvaliteten på et røntgen thorax og systematisk tolke røntgenbildet, sammen med noen

eksempler på patologi. Metoden er best egnet for tolkning av «akutt» røntgen thorax, hvor røntgen thorax tas av akutt og kritisk syke pasienter som må raskt avklares diagnostisk for å kunne motta riktig behandling. Røntgenbildene som brukes i artikkelen er alle gjengitt med tillatelse fra International Emergency Medicine Education Project (iEM) sin nettside (<https://iem-student.org/how-to-read-chest-x-rays/>).

HVORDAN VURDERE KVALITETEN PÅ RØNTGENBILDET?

Å kjenne til hvordan et røntgenbilde er tatt og vurdere kvaliteten på bildet kan påvirke hvordan bildet skal tolkes. Å vurdere kvaliteten på et røntgen thorax kan gjøres med å undersøke om det (i) foreligger rotasjon, (ii) er god inspirasjon, (iii) posisjonen til pasienten og (iv) eksponeringen av bildet. Dette gir huskereglene R-I-P-E.

R - Rotasjon

Claviclene skal vises symmetrisk, og avstanden mellom de thorakale ryggtaggene og hodene på claviclene bør være tilnærmet lik (Figur 1). Dersom bildet er rotert kan mediastinum få en endret konfigurasjon.

I - Inspirasjon

Ved akseptabel inspirasjon står diafragma i nivå med 8.-10. posteriore ribbe eller 5.-6. anteriore ribbe (Figur 2).

P - Posisjon

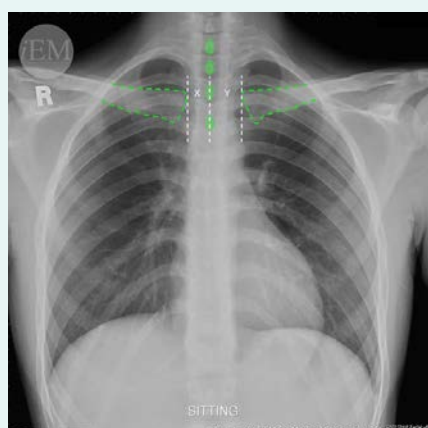
Thoraxorganene fremstilles ulikt på stående bilder (PA strålegang) og sengebilder (AP strålegang) fordi strålene sendes ut fra et lite punkt og divergerer slik at de dekker en større og større flate når avstanden øker. Dermed vil hjertet som ligger langt fram i thorax blir forstørret på sengebilder. Liggende pasienter vil også ha økt blodgjennomstrømming i de øvre delene av lungene som kan ligne på stuvning (Figur 3). På grunn av tyngdekraften kan både pneumothorax og pleuravæske være vanskelig å påvise på sengebilder.

E - Eksponering

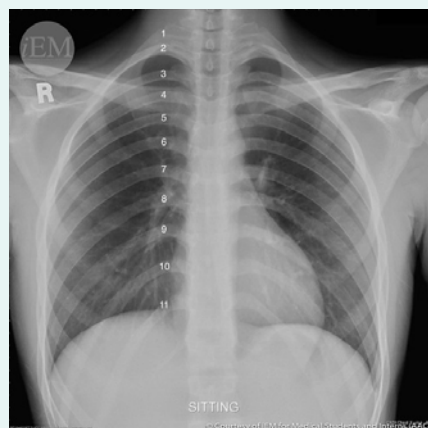
Et riktig eksponert røntgen thorax fremstiller hjertet, blodkar og intervertebralomrommene. Figur 4A viser et undereksponert bilde, mens figur 4B viser et overeksponert bilde. I begge tilfeller taper man detaljer i bildet.

HVORDAN TOLKE «AKUTT» RØNTGEN THORAX?

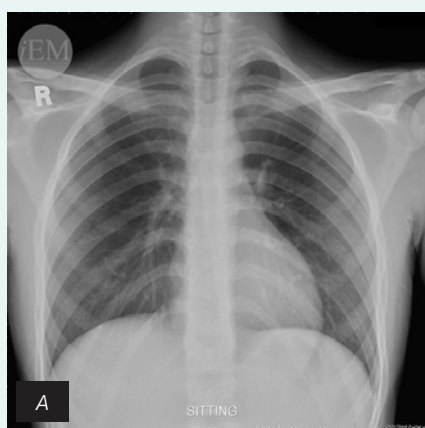
Det er hovedsakelig tre fenomener som gjør det mulig å påvise patologi på røntgenbilder, nemlig fortetninger (lysere områder), oppklaringer (mørkere områder) og forskyvning av normale anatomiske strukturer. Man bør alltid vurdere røntgenbilder systematisk, og gjerne konsekvent bruke samme fremgangsmåte slik at denne automatiseres. Kliniske opplysninger kan være nyttig for tolkningen av bildet, samt å



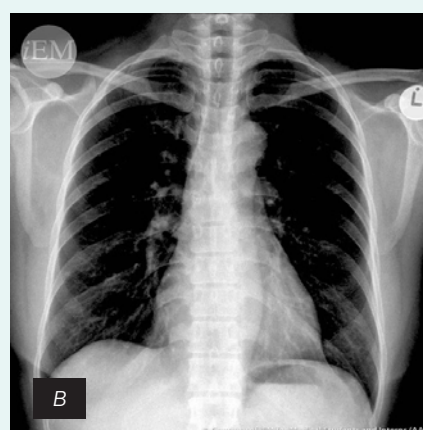
Figur 1. Rotasjon
Lokaliser hodene til clavícula bilateralt og thoracale ryggtagger. Dersom det ikke foreligger særlig rotasjon vil X og Y være tilnærmet lik.



Figur 2. Inspirasjon
Bildet viser god inspirasjon ved taking av røntgenbildet.



Figur 3. Posisjon
A. Normalt røntgen thorax hos sittende pasient.
B. Samme pasient som i A, men nå liggende og med AP strålegang.



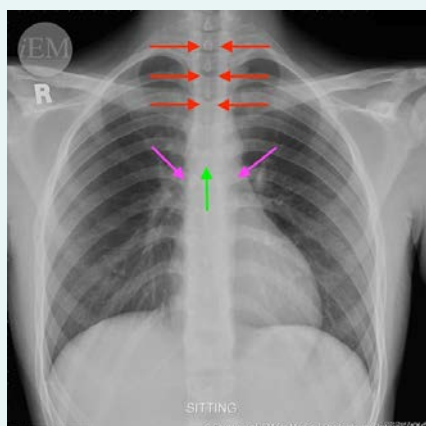
Figur 4. Eksponering
A. Undereksponert røntgen thorax.
B. Overeksponert røntgen thorax.

sammenlikne med tidligere røntgenbilder for å se etter endringer. Tolkning av røntgen thorax bilder av akutt og kritisk syke pasienter kan gjøres etter huskeregelen A-B-C-D-E-F.

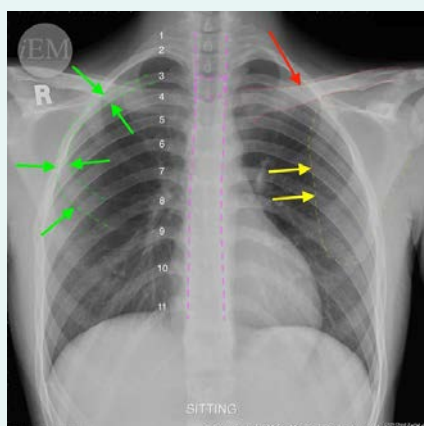
A - Airway

Øvre luftveier inkluderer trachea, carina og begge hovedbronkus og kan vurderes ved røntgen thorax (Figur 5). Deviasjon av trachea kan

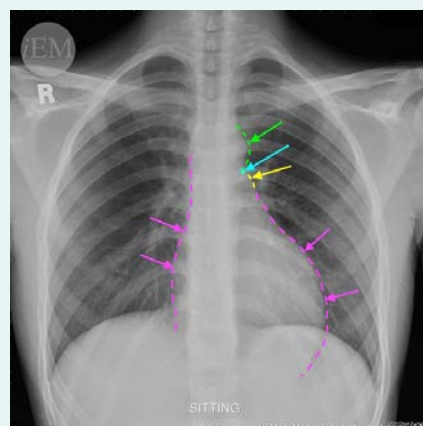
indikere trykkpneumothorax, som er en livstruende tilstand, krever umiddelbar behandling. Plassering av endotrachealtube kan vurderes hos respiratorpasienter.



Figur 5. Airway
Strukturer i de øvre luftveier som kan vurderes på røntgen thorax. Røde piler, trachea; grønn pil, carina; lilla piler, høyre og venstre hovedbronkus.



Figur 6. Bones
Deler av skjellettet kan vurderes ved røntgen thorax. Rød pil, clavícula; gule piler, scapula; grønne piler, ribbene; lilla omriss, ryggvirvlene.



Figur 7. Cardiac
Hjertet og mediastinum framstilt ved røntgen thorax. Lilla piler/stiplet linje, hjertet; grønn pil/stiplet linje, aortabuen; gul pil/stiplet linje, ventre lungearterie; blå pil/prikk, aortopulmonale vindu.

B - Bones

Clavicula, scapula, proksimale del av humerus og ribbene sees på røntgen thorax (Figur 6), og virvelcorpora på sidebilde. Oppklaringer eller foretninger i skjellettet kan indikere malign sykdom, skjellettskade kan foreligge etter traume, og costafrakturer etter traume eller hos pasienter som har mottatt kompresjoner som del i hjerte-lunge-redning.

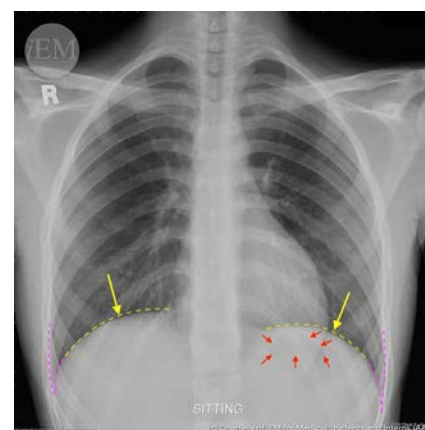
C – Cardiac

Denne delen inkluderer hjertet og mediastinum. Om pasienten har pustet godt nok inn ved undersøkelsen vil hjertet stå nokså vertikalt på frontbildet. Hjertet skal være tydelig avgrenset og som en generell regel ikke utgjøre mer en $\frac{1}{2}$ av den totale bredden av diafragma. Et stort hjerte på røntgen thorax kan skyldes kardiomegali eller perikardvæske. Plassering av eventuelle sentral venøse

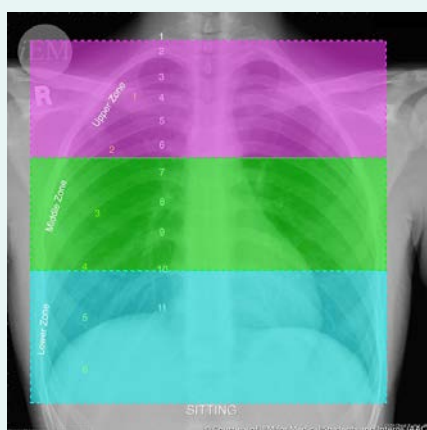
katetre eller pacemaker Elektroder kan vurderes. Aortabuen og venstre pulmonalarterie kan sees over venstre atrium og danner det aortopulmonale vindu. Som regel er mediastinum $<6\text{cm}$ bredt på et standard røntgen thorax, og man bør vurdere ytterligere utredning om det måler $>8\text{cm}$. Breddeforøkt mediastinum kan skyldes lymfadenopati eller thorakalt aortaneurisme (Figur 7).

D – Diaphragm

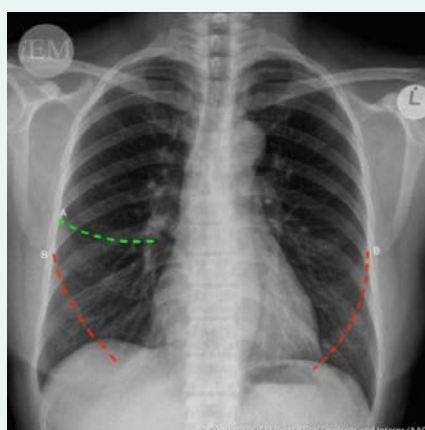
Diafragma skal være kuppelformet, skarp og glatt. Høyre side står normalt høyere enn venstre. Normalt fremstilles recessus costodiaphragmaticus på frontbildet som en spiss vinkel helt lateralt og basalt i begge lunger. Avrundet eller avflatet sinus skyldes vanligvis pleuravæske (Figure 8). På stående bilder kan man se om det er fri luft i bukhulen under diafragma.



Figur 8. Diaphragm
Diafragma vist på røntgen thorax. Gule piler/stiplet linje, de to diafragmakuplene; lilla stiplet linje, costopreniske vinkel/resessene/sinus; røde piler, luft i magesekken.



Figur 9. Extrathoracic tissues
Radiologiske lungesoner på røntgen thorax.



Figur 10. Fields and fissures
Minor (A) og major (B) spalter i lungene.

E - Extrathoracic tissues

Dette omfatter lungeparenchymet og man kan dele lungene inn i øvre, midtre og nedre soner etter nivå på ribbene (Figur 9). Da kan man sammenlikne de ulike sonene og lete etter ulikheter/patologi. Markerte lungekartegninger er et tegn på stuvning og kan utvikle seg videre til interstitielt ødem og alveolært ødem. Infeksiøse infiltrater kan være vanskelig å skille fra atelektaser og i disse tilfellene er kliniske opplysninger og laboratorieprøver nyttig.

F - Fields and Fissures

Når man kjenner grensene mellom de ulike lungelappene kan man relativt enkelt lokalisere patologiske funn anatomisk, som for eksempel i hvilken lungelapp et infiltrat eller en tumorsuspekt forandring sitter (Figur 10).

OPPSUMMERING

Røntgen thorax er en svært vanlig undersøkelse og kan gi nyttig informasjon i utredningen av pasienter. Røntgendiagnostikk bør alltid sammenholdes med kliniske opplysninger og tolkningen av bildene må være systematisk og strukturert. For å få en mest mulig systematisk tilnærming til tolkning av røntgenbildene kan det være nyttig å følge en bestemt

rekkefølge når man leter etter patologi. Et forslag til en slik framgangsmåte er å vurdere kvaliteten på thoraxbildet etter huskereglene R-I-P-E for så å tolke røntgenbilde etter huskereglene A-B-C-D-E-F.

REFERANSER

1. Ozlem Koksak. *How to read chest x-rays*. <https://iem-student.org/how-to-read-chest-x-rays/>. April 2021.
2. *Clinical Practise Of Emergency Medicine*. Harwood-Nuss. Fifth edition. Section VII: Pulmonary Emergencies. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2010:410-455.
3. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. Judith E. Tintinalli. Seventh edition. Section 8: Pulmonary Emergencies The MacGraw-Hill Companies, Inc.. 2011:465-517.
4. Skinner S. *Guide to thoracic imaging*. *Aust Fam Physician*. 2015 Aug;44(8):558-62.
5. *The WHO Manual of Diagnostic imaging: Radiographic Anatomy and Interpretation of Chest and the Pulmonary System*. Stephen M Ellis, Christopher Flower, World Health Organization, 2006. Chapter 3: How to Read a CXR, 15-36.
6. Dr. Stephan Voigt. *How to Read a Chest X-Ray – A Step by Step Approach*. SSMJ Vol 1 Issue 2. Downloaded from <http://www.southernsudanmedicaljournal.com>. April 2021.



Tone Høivik

Overlege Tone Høivik, Haukeland universitetssykehus,
Bergen
tone.gulli.hoivik@helse-bergen.no

Cannabinoider



Mange pasienter med langvarige smerter har store og vedvarende plager til tross for at ulike behandlingsmetoder har vært forsøkt. Smertetilstanden kan få store konsekvenser for livskvalitet, yrkesrettet arbeid og sosialt liv.

I letingen etter noe som kan hjelpe, ser det ut til at stadig flere blir interessert i bruken av cannabinoider. Noen har kjøpt på nettet eller fått forskrevet preparater i utlandet, noen har erfaring fra illegalt bruk. Og enkelte beskriver positiv effekt ved bruk av cannabinoider, enten på smertene eller på livssituasjonen totalt sett, med økt livskvalitet. Preparatene kan inneholde ulike mengder cannabidiol (CBD), som er den ikke-psykoaktive komponenten av cannabis og hamp og

tetrahydrocannabinol (THC) som gir ruseffekten.

På vår tverrfaglige smertepoliklinikk får vi stadig flere spørsmål både fra fastleger og direkte fra pasienter som ønsker mer informasjon eller forskrivning av cannabinoider for langvarige smertetilstander.

Om effekt og sikkerhet skriver Helsedirektoratet: «Det er bred enighet om at den vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende effekt og sikkerhet ved medisinsk bruk av cannabisplante er mangelfull»¹.

Langtidsdata baserer seg for en stor del på rekreasjonell bruk, d.v.s. bruk som rusmiddel.

Dette er et utfordrende felt der det er mange meninger og ulike føringer i diskusjonen rundt bruk av cannabinoider.

Et nasjonalt tverrfaglig smertemiljø har derfor utarbeidet anbefalinger for å gjøre vurderingen av hvilke pasienter som evt skal få forskrevet cannabinoider, noe enklere².

Praksis på vår poliklinikk er at vurderingen diskuteres med minst en annen legespesialist slik anbefalingen sier. Pasienten skal også være vurdert tverrfaglig, det vil si av psykolog og fysioterapeut. I tillegg bør det være en tett dialog med fastlegen. Det bør lages en klar avtale om hvor lenge cannabinoid skal prøves ut og hva som skal være målsetning med behandlingen. Dette kan for eksempel være bedret fysisk funksjon, yrkesrettet aktivitet, reduksjon av bruk av vanedannende medikamenter etc.

Når det gjelder bruk av cannabinoider i palliativ sammenheng kan problemstillingen være litt annerledes. Det mangler god dokumentasjon på smertelindrende effekt. I noen tilfeller kan det allikevel være indikasjon for å forsøke cannabinoider som kan gi effekt på kvalme ved cytostatikabehandling og brukes ved anoreksi og kakeksi relatert til AIDS.

Behandlingen gjøres i tett samarbeid med fastlege og onkologer – der prognose, symptombilde og erfaringer med annen symptomlindrende behandling må være med i totalvurderingen.

Preparater

Sativex

Det eneste godkjente legemidlet i Norge som inneholder cannabinoid, er Sativex der indikasjonen er kramper og spasmer ved MS. Sativex inneholder 2,5% cannabidiol (CBD) og 2,7% tetrahydrocannabinol (THC).

Epidiolex inneholder CBD og er godkjent ved epilepsi, men ikke i salg.

Andre preparater kan bestilles fra Glostrup apotek (Danmark), som lager oljer med definerte konsentrasjoner av CBD og THC eller fra Bedrocan (Nederland), som forøvrig samarbeider med det Nederlandske helsedirektoratet (Office of Medicinal Cannabis, OMC). De fremstiller flere preparater som inneholder ulik mengde CBD og THC.

Man anbefaler inntak av cannabinoider enten som inhalasjon ved fordampning (vaporizer) eller som te. Individuell dosering³.

Forskrivning

Alle leger som har rett til å forskrive legemidler i gruppe A kan søke Legemiddelverket om godkjenning fritak på preparater som inneholder inntil 1% THC. Dersom cannabinoidet

inneholder mer enn 1% THC må spesialist i offentlig eller privat sykehus søke om godkjenning fritak. Godkjenning fritak søkes via vanlig e-resept.

Refusjon

Refusjon av cannabinoider, inkludert Sativex, ble overført til H-reseptordningen i februar 2021 og defineres som utprøvende behandling. Dette betyr at finansieringsansvaret skal ligge hos de regionale helseforetakene. Det er foreløpig noe uklart hvordan dette vil bli løst lokalt i de enkelte RHF.

Tidligere kunne det søkes Helfo om refusjon av utgifter til Sativex utenfor indikasjonen MS og for andre cannabinoider. Erfaringen var imidlertid at Helfo hadde en svært restriktiv holdning til refusjon.

Førerkort

I forhold til førerkortforsikten er bruken av Sativex knyttet opp til godkjent dosering, ikke til indikasjon⁴.

Viser også til en nylig publisert systematisk gjennomgang av litteraturen hva gjelder cannabinoider.

Referanser

1. <https://nhi.no/forskning-og-intervju/medisinsk-cannabis/?page=all>
2. www.smertenettverk.no
3. <https://english.cannabisbureau.nl/>
4. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/forerkortveileder/midler-som-kan-pavirke-kjoreevnen-35-37#legemidler-som-kan-pavirke-kjoreevnen>
5. Emma Fisher et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 2020 May 18 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929. PMID: 32804836



Kari Holte

Barne- og Ungdomsklinikken,
Sykehuset Østfold Kalnes.
kari.holte@so-hf.no



Hege Ersdal

Anestesiavdelingen,
Stavanger Universitetssykehus.
hege.ersdal@safer.net



Siren Rettedal

Barne- og Ungdomsklinikken,
Stavanger Universitetssykehus.
siren.irene.rettedal@sus.no



Ketil Størdal

Pediatriisk forskningsinstitutt,
Universitetet i Oslo.
ketil.stordal@medisin.uio.no



Claus Klingenberg

Barne- og ungdomsklinikken,
Universitetssykehuset i Nord-Norge.
claus.klingenberg@unn.no

Utstyr til ventilasjon av barn født ved og nær termin

Eget asfyksirom eller resuscitering på fødestua? Neopuff eller maske-bag? Brukes larynksmasker? Vi ble så nysgjerrige på hva som er praksis på norske fødesteder at vi måtte spørre. Her er resultatene.

Metode

Vi gjennomførte en enkel spørreundersøkelse på norske fødesteder ved hjelp av «Survey Monkey». Undersøkelsen ble sendt ut på epost til én kontaktperson på hvert sted. For å få med flest mulig fødesteder, sjekket vi oversikten over fødetilbud på helsenorge.no. Vi benyttet kjente i barnelegekollegiet der dette var tilgjengelig. Der vi manglet kontaktpersoner, tok vi først en telefon for å avtale hvem vi kunne sende undersøkelsen til. Noen helseforetak har flere fødesteder, som Helse Fonna med føde- og nyfødtavdeling i Haugesund og fødselssatellitt på Stord (ref. Norge Rundt side ...). I denne undersøkelsen har vi regnet hver lokalisasjon som eget fødested.

Resultater

Vi fikk svar fra 37 av 39 fødesteder som mottok undersøkelsen, 18 var sykehus med nyfødtavdeling (bare en har ikke svart), 19 var fødesteder uten nyfødtavdeling (ett sted har ikke svart, noen få små steder lyktes vi ikke i å finne kontaklinformasjon til).

Omtrent halvparten av sykehusene med nyfødtavdeling svarte at gjenoppliving av nyfødte foregår i eget «asfyksirom» (Fig. 1). På små fødesteder er det vanligere å resuscitere i samme rom som fødselen foregår. To sykehus svarte at nyfødtresuscitering foregår både inne på fødestuene og i eget «asfyksirom». To avdelinger har anskaffet mobile asfyksibord som gjør det mulig å ventilere nyfødte ved siden av mor før navlesnoren er kuttet, og bruker dette ved risikofødsler.

Et stort flertall av norske fødesteder har tatt i bruk T-piece resuscitator med PEEP (Neopuff eller tilsvarende) som førstevalg ved behov for ventilasjon av nyfødte ved svangerskapslengde over 34 uker. Et sykehus spesifiserte at de bruker NeoTee, ikke Neopuff.

Bare to sykehus svarte at maske-bag (vanlig Lærdalsbag) brukes primært. Ved behov for ventilasjon i nyfødtavdelingen av barn ved og nær termin, angav 5 at de bruker vanlig Lærdalsbag primært, ¹ Upright Lærdalsbag, og 11 T-piece.

Larynksmasker er tilgjengelig til bruk ved resuscitering av nyfødte på de fleste små fødesteder, sjeldnere på sykehus med nyfødtavdeling. Larynksmaskene synes imidlertid å være svært lite i bruk. Bare to avdelinger angav å ha benyttet dette siste 3 måneder, og da mindre enn 5 ganger.

Og hva så?

Funnene viser at mange norske fødeavdelinger har egne «asfyksirom» utenfor fødestuene. Dette kan redusere stress for personalet, gjøre det enklere å sikre at nødvendig utstyr er tilgjengelig og hindre at barnelegen løper til feil føderom. Men det kan også koste verdifulle sekunder fordi livløse barn må avnavles og forflyttes etter fødsel. Det er data som tyder på at foreldre ønsker å være tilstede hvis den nyfødte trenger gjenoppliving. Resuscitering med intakt navlesnor viser lovende resultater.^{1,2} Hvis dette blir standard med tiden, må asfyksibordene helt inn til fødesengen, og føderommene må skaleres deretter.

Det høye antallet norske fødesteder som benytter T-piece med PEEP primært ved ventilering av nyfødte med svangerskapslengde >34 uker, harmonerer med internasjonale trender. European Resuscitation Council anbefaler fra 2021 T-piece som førstevalg ved resuscitering, uavhengig av svangerskapslengde.³ Det vitenskapelige grunnlaget for barn født ved eller nær termin er imidlertid meget svakt. International Liaison Committee of Resuscitation foreslår T-piece med PEEP som

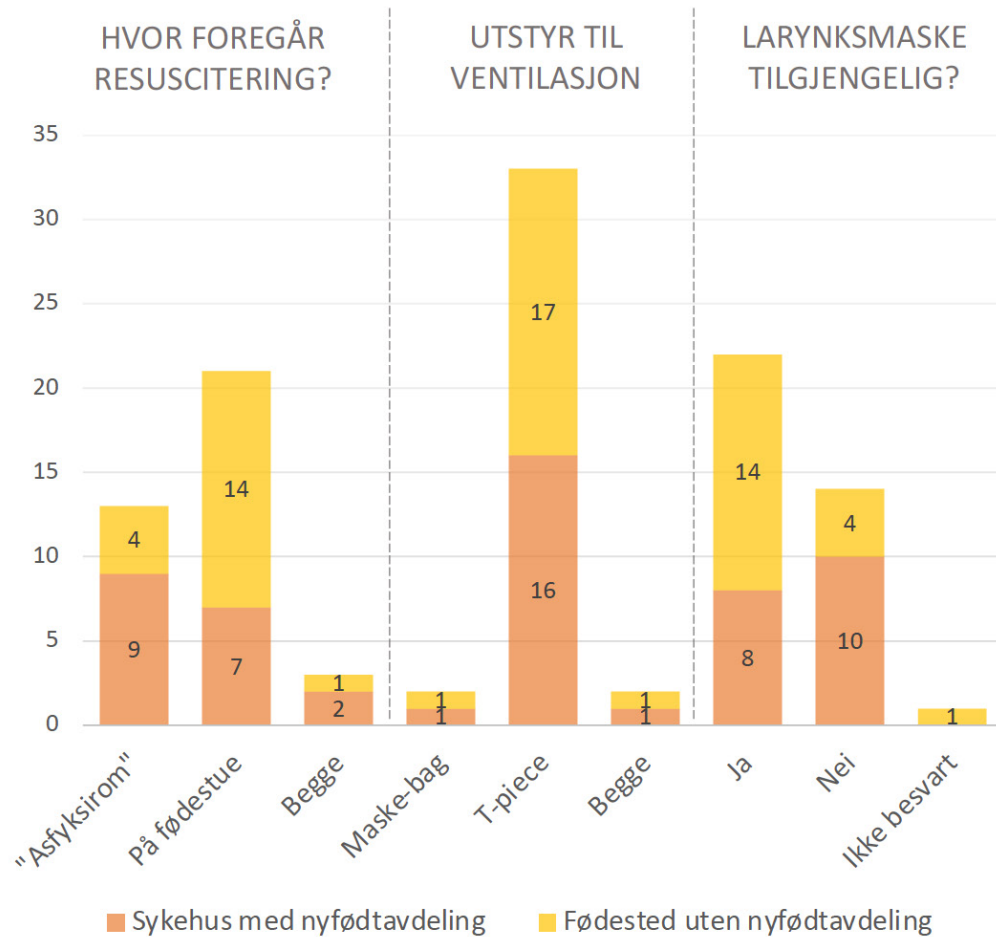


Fig.1) Stolpediagrammene viser praksis for valg av lokalisasjon og utstyr ved behov for overtrykksventilasjon til barn født ved og nær termin (svangerskapslengde > 34 uker) på norske fødesteder.

førstevalg til premature, men gir ingen råd for fullbårne på grunn av manglende data.⁴ Barn født ved eller nær termin har lav risiko for ventilasjonsindusert lungeskade sammenlignet med premature. Patofysiologien er ulik. Mens små premature trenger skånsom ventilasjonsstøtte for transisjon på grunn av umodent respirasjonssystem, vil den kritiske faktoren hos fullbårne som ikke puster ved fødsel oftere være asfyksi med akutt behov for å reetablere effektiv gassutveksling og hindre hjerneskade. Ingen

store studier dokumenterer at det er bedre å bruke T-piece med PEEP enn maske-bag til disse barna, og evidens fra premature kan ikke uten videre overføres til fullbårne. I en randomisert studie på nyfødte ved og nær termin som ble resuscitert i Tanzania, fant vi ingen forskjell i hjertefrekvensrespons og klinisk utfall ved maske-bag-ventilasjon med eller uten PEEP-ventil.⁵

Både T-piece med PEEP og vanlig maske-bag har fordeler og

Nye retningslinjer for nyfødtesuscitering fra European Resuscitation Council (ERC) ble publisert våren 2021. En tilpasning og oppdatering av de norske retningslinjene gjøres av en arbeidsgruppe ledet av Hans Jørgen Guthe i regi av Norsk resuscitasjonsråd (NRR). De norske retningslinjene forventes publisert sommeren 2021.

ulemper. Ved bruk av maske-bag kan en trent person ane på motstanden i bagen om det er obstruert luftvei eller stor maskelekkasje, og man kan enkelt øke topptrykket ved å skvise bagen hardere. Det tar mer tid å justere trykket ved bruk av T-piece,⁶ og det kan være en fare at uerfarne brukere glemmer at enkelte nyfødte trenger høyere åpningstrykk enn forhåndsinnstilt 30 mbar for å oppnå luftning i stive, asfyktiske lunger.⁷ Noen oppfatter det som enklere å holde masken tett med T-piece. Man får visuell tilbakemelding på topptrykk og PEEP, og lave trykk er tegn på stor lekkasje. PEEP kan teoretisk bidra til å åpne lungene raskere ved å presse ut lungevæske hos barn som ikke puster selv. Det er viktig å være oppmerksom på at CPAP-støtte ved hjelp av T-piece til fullbårne er assosiert med økt forekomst av pneumotoraks, og bruken til vitale barn bør begrenses.^{8,9} I norske oppdaterte retningslinjer vil T-piece med PEEP og vanlig maske-bag uten PEEP fortsatt være likestilt ved resuscitering av barn født nær eller til termin (NRR 2021). Det er sentralt at alle kjenner muligheter og begrensninger med utstyret de selv bruker.

Svarene om larynksmaske tyder på at mange ser dette som et potensielt verdifullt hjelpemiddel ved vanskelig luftvei, men at det nesten ikke brukes i praksis. En stor RCT fra Uganda, viste nylig at det gikk like bra med nyfødte som ble randomisert til å bli ventilert med larynksmaske og bag som med maske + bag.¹⁰ Jordmødre klarte fint å legge ned larynksmaske på nyfødte etter enkel opplæring. Er vi for redde for å ta i bruk et nyttig verktøy?

Epilog

Vi imøteser gjerne mer debatt om organisering og valg av utstyr til nyfødtesuscitering på norske fødesteder!

Referanser:

1. Andersson O, Rana N, Ewald U, et al. Intact cord resuscitation versus early cord clamping in the treatment of depressed newborn infants during the first 10 minutes of birth (Nepcord III) - a randomized clinical trial. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2019;5:15.
2. Saether E, Gulpen FR, Jensen C, Myklebust TA, Eriksen BH. Neonatal transitional support with intact umbilical cord in assisted vaginal deliveries: a quality-improvement cohort study. *BMC pregnancy and childbirth.* 2020;20(1):496.
3. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021;161:291-326.
4. Wyckoff MH, Weiner GM, Neonatal Life Support C. 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Pediatrics.* 2020.
5. Holte K, Ersdal H, Eilevstjonn J, et al. Positive End-Expiratory Pressure in Newborn Resuscitation Around Term: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2020;146(4).
6. Hartung JC, Dold SK, Thio M, tePas A, Schmalisch G, Roehr CC. Time to adjust to changes in ventilation settings varies significantly between different T-piece resuscitators, self-inflating bags, and manometer equipped self-inflating bags. *Am J Perinatol.* 2014;31(6):505-512.
7. Ersdal HL, Eilevstjonn J, Perlman J, et al. Establishment of functional residual capacity at birth: Observational study of 821 neonatal resuscitations. *Resuscitation.* 2020;153:71-78.
8. Hishikawa K, Goishi K, Fujiwara T, Kaneshige M, Ito Y, Sago H. Pulmonary air leak associated with CPAP at term birth resuscitation. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2015;100(5):F382-387.
9. Smithhart W, Wyckoff MH, Kapadia V, et al. Delivery Room Continuous Positive Airway Pressure and Pneumothorax. *Pediatrics.* 2019;144(3).
10. Pejovic NJ, Myrner Hook S, Byamugisha J, et al. A Randomized Trial of Laryngeal Mask Airway in Neonatal Resuscitation. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2138-2147.



Ola Dale
Professor emeritus, NTNU
ola.dale@ntnu.no

Nasalt nalokson mot overdose

Første steg mot et kommersielt produkt

Anne Berit har flere ganger bedt meg om å bidra i NAForum, sist på Høstmøtet i 2019 da forskningsgruppen vår fikk Mollestad-prisen for arbeidet med å utvikle en nasal naloksonspray mot opioidoverdoser. Men skrive om dette i koronaens tid? Vil noen lese det? På den annen side, det kan jo bli litt koronaoverdose også?

Dette er historien om et fritt forskningsprosjekt som ble til for å fylle et kunnskapshull i den akuttmedisinske behandlingen av den alvorlige lidelsen heroinoverdose: om nasalt nalokson brukt i kameratredning. Prosjektet har strukket seg over mer enn 10 år, og fortellingen omhandler ikke bare kampen for finansiering, utfordringer fra etisk komite (REK), Legemiddelverket og en uoversiktlig patentsituasjon, men også om hjelp og støtte fra både REK-systemet og Legemiddelverket, privat næringsliv og fagkollegaer. Underveis endres også målet mot å utvikle et kommersielt produkt sammen med et lite, norsk farmasøytisk firma.

Forhistorien

Fortellingen om den nasale nesesprayen startet allerede ved millenniumskiftet 1999-2000. Jeg var på sabbatsopphold hos Evan Kharasch (nå sjefsredaktør Anesthesiology) på University of Washington i Seattle. Jeg skulle jobbe med metadons farmakokinetikk; oralt, intravenøst og rektalt. Begrunnelsen for rektal administrasjon var å kunne ha et godt smertelindrende alternativ for kreftpasienter med oral mukositt. Ved en tilfældighet ble nasal administrasjon et alternativ til den rektale! Så vi fikk formulert en nasal metadonløsning med tanke på studier i friske frivillige.

Studien, godkjent av REK, viste at nasal administrasjon av metadon ga høy biotilgjengelighet (80%), raskt opptak med Tmax (tid til maksimal serumkonsentrasjon) på 7 min med påfølgende raskt innsettende effekt på pupillene av en terapeutisk dose (10 mg, 5 mg i hvert nesebor) gitt i bare 0.1

ml sprayvolum. Men vi lærte også at metadon i den konsentrasjonen vi brukte (50 mg/ml) var i overkant lokalirriterende på neseslimhinnen og la derfor den nasale metadonsprøyten på hyllen (1).

Senere, tilbake i Trondheim, ble det med årene to farmakokinetikkprosjekt i friske frivillige med nasal administrasjon av midazolam og nasalt fentanyl (2-3).

Bakgrunn for prosjektet

Våren 2008 stakk en yngre kollega ved Anestesiavdelingen, Gunnar Vangberg, innom på kontoret. Han var svært engasjert i prehospital medisin. Han hadde lest at en nasal naloksonspray var i bruk prehospitalt ved heroinoverdoser. Jeg fulgte opp denne interessante opplysningen, og fant at det fra slutten av nittitallet var etablert en ordning kalt THN (take-home naloxone), kameratredning på norsk, hvor rusbrukere kunne sette nalokson på en kamerat som var i overdose. Haken var at det ble brukt improviserte løsninger, dvs at sprøyter med nalokson 1 mg/ml for IV/IM/SC bruk ble påsatt en forstøver og så sprayet i neseborene, i alt 2 ml. Videre fantes det ingen dokumentasjon av improvisasjonssprayenes farmakokinetikk. Man trenger å vite biotilgjengeligheten, tid til (Tmax) og nivå av høyest konsentrasjon ved Tmax (Cmax) for å beregne den systemiske dosen i forhold f. eks intramuskulær dosering. Siden neses volum ikke er spesielt imponerende, anbefales det sterkt å holde sprayvolumet under 150-200 mikroliter. Det hindrer at sprayløsningen ikke umiddelbart går rett over i svelget og videre til mage-tarmkanalen. Nalokson som havner i mage-tarmtraktus gjør ingen nytte fordi nesten ingenting når den systemiske sirkulasjonen. Sett med farmakokinetiske øyne var det et betydelig kunnskapshull som måtte fylles.

Dette ville jeg gjøre noe med! Rusbrukere er en sårbar, marginalisert gruppe, og det syntes urettferdig at de ikke skulle ha tilgang til kunnskapsbasert behandling, ikke minst for den



Monitorering av studie ved Harriet Selle fra AKF. Ida følger spent med og svarer på spørsmål ved behov

fatale lidelsen heroinoverdose. Beveggrunnene ble senere utdypet i et diskusjonsinnlegg i *Addiction* (4).

Tanken om utvikling av en nasal naloksonspray ble styrket av offentlig publisitet om kameratredning. I Dagbladet i september 2009 framsatte rusomsorgsaktivist Arild Knudsen krav om kameratredning med nalokson neseppray, og i februar ble saken løftet fram i Østlandssendingen hvor blant annet FrPs Kari Kjos var intervjuet. Samtidig tok jeg kontakt med Helse- og omsorgsminister Anne- Grethe Strøm-Erichsen som jeg kjente fra studietiden i Bergen. Hun fikk en redegjørelse om prosjektet vi planla. Hun sendte dette til relevante fagfolk, og jeg fikk vite at nalokson neseppray var på den politiske agendaen. Departementet hadde bedt om en utredning fra Helsedirektoratets farmakologiavdeling, og Strøm-Erichsen viste til et rådslagsmøte i Helsedirektoratet 4. mars 2010 hvor hun ba meg delta. En rekke kommuner/institusjoner / organisasjoner innen rusomsorgen var invitert. Sindre Mellesmo (da akuttmedisinsk sjef på St. Olavs) hadde fattet interesse for naloksonprosjektet vårt. Han sendte en støttende redegjørelse til Direktoratet, og min oppgave var å utdype dette i rådslagsmøtet.

I rapporten som fulgte (5), ble både de provisoriske løsningene og vårt prosjekt forkastet. Etter denne skuffelsen skrev jeg en leder i Tidsskrift for den norske legeförening om nasal administrasjon av systemisk virkende medikamenter med



Ida jobbet som ambulansarbeider i studietida. Viktig praktisk erfaring for PhD kandidaten!

fokus på prehospital bruk (6), ikke minst om nalokson til kameratredning.

Hva trengtes for å starte opp prosjektet?
Hvilke nødvendige ressurser hadde jeg tilgang til i 2010 med tanke på å fylle kunnskapshullet?

Først og fremst kunnskap om nasal administrasjon av medikamenter, farmakokinetiske analyser og erfaring med gjennomføring av slike studier.

MS (massespektrometri) laboratoriet var en annen grunnstein. Den ble drevet sammen med Turid Nilsen, dr. philos, bioingeniør som hadde lang erfaring med masse-spektrometri, og ikke minst svært skolert i Good Laboratory Practice (GLP). Noe senere kom også bioingeniør Sissel Skarra inn, og var som Turid nøyaktig, systematisk og svært solid på dokumentasjon. MS-labben hadde allerede lang erfaring med å analysere opioider og sedativa i blod, slik at det ville være ukomplisert for oss å sette opp en analysemetode for nalokson.

Forskningsposten (7), som var bygget opp sammen med dens dynamiske leder Magnus Strømmen i vårt nye sykehus i 2009, var en annen nødvendig faktor. Postens tekniske standard var på nivå med en intermediær overvåkingsavdeling, og studiesykepleierne Nina Bäcklund, Gøril Bakken, Annes Risdal, Guro Almvik og Kirsti Sørås ga uvurderlig hjelp under

gjennomføringen av de 5 studiene vi i perioden 2013-16 la til Forskningsposten.

Forskningsstøtteenheter som AKF (Anvendt klinisk forskning) ved NTNU og etter hvert også NorCRIN (nasjonalt forskningsstøttenettverk) bidro til å heve kvalitet, ikke minst på GCP (good clinical practice) området (8).

Men ikke minst var forbindelsen med Thorsteinn Loftsson, professor i formuleringsfarmasi ved Islands universitet, helt avgjørende for å kunne starte opp.

Den siste viktige faktoren var støtte fra nære ledere i Trondheim, spesielt instituttlederne Toril Hernes og Øystein Risa på NTNU og klinikkssjef Sindre Mellesmo, St.Olavs Hospital.

Men penger manglet, likeledes medisinerstipendiater som trengtes for å kunne starte opp og gjennomføre våre etter hvert ambisiøse planer.

Oppstartsfinansiering, organisering og bemanning

Det var en samtale på Høstmøtet med professor Petter Andreas Steen i 2010 som gjorde at det åpnet seg mulighet for oppstartsmidler. Han anbefalte meg å søke Lærdalsfondet. Det resulterte i at jeg forsommeren 2011, fra Lærdalsfondet og Unimedfondet ved St. Olavs hospital, med ett hadde kr 400.000 til disposisjon.

Thorsteinn Loftsson anbefalte at hans begavede post-doc, Phatsawee Jansook i Bangkok kunne ta formuleringsoppgaven. Det endte med at Phatsawee fikk oppdraget. Preformuleringsarbeidet skulle etter planen starte opp høsten 2011, men så kom storflommen til Bangkok 20. oktober. Det ble den første av mange prøvelser som førte til prosjektforsinkelser.

Parallelt med dette hadde jeg skrevet en søknad til Helse Midt-Norge om støtte til stipendiat for et prosjekt bestående av delstudier på nasalt nalokson: Først farmakokinetikk, så farmakodynamikk, begge studier i friske frivillige, og siste delprosjekt skulle være en klinisk utprøving av den nasale sprayen brukt i ambulansetjenesten. Søknaden ble avslått, omtrent samtidig med flommen i Bangkok, ikke akkurat oppløftende tider. Imidlertid, vi kom sterkere tilbake i 2012 og da fikk innvilget støtte.



Forskningsgruppa i 2014. Fra venstre Sissel Skarra, Ola Dale, Ida Tylleskär, Arne Skulberg. Innfelt: Turid Nilsen

Førsteårsstudenten Ida Tylleskär hadde sendt meg en henvendelse på mail allerede 29. juni 2012 om at hun siktet seg inn på forskerlinjen ved Det medisinske fakultetet ved NTNU. Forskerlinjen er et tilbud til forskningsinteresserte medisinstudenter. Ida ble forskerlinjestudent høsten 2013. Men allerede før hun var tatt opp, hev hun seg høsten 2012 på med stor energi inn i forberedelsene til det første prosjektet som hadde arbeidstittelen «Pilotstudien».

Siden den kliniske utprøvingen, som var en viktig del av prosjektet, måtte ha sin hovedbase ved Ullevål (OUS) sin ambulansavdeling (i Oslo med alle sine overdoser), hadde jeg også etablert kontakt med Anne-Cathrine Brårud, Ambulansetjenesten på Ullevåls avdelingsoverlege Petter Andreas. Med støtte av Anne-Cathrine, begynte i begynnelsen av januar 2013 å sondere mulighetene for å rekruttere en klinisk aktiv stipendiat til prosjektet. De fikk hjelp av Theresa Olavsveengen som jeg hadde veiledet på hennes medisinske hovedoppgave under studiene i Trondheim. Hun tok faktisk oppgaven i Seattle, hos Evan Kharasch!

Jeg holdt mitt første innlegg om den planlagte kliniske utprøvingen på et kveldsmøte for Ambulansavdelingen ved Ullevål i begynnelsen av februar 2013. Etter møtet tok Petter Andreas og jeg en potensiell kandidat for stipendiatstillingen

ut på middag. Det var Arne Skulberg, i sitt fjerde LIS-år, med uttrykt interesse for prehospital medisin krydret med farmakologi. Det var et svært hyggelig og vellykket møte og Arne tiltrådte 1. desember 2013!

Den første studien

Naloksons nasale farmakokinetikk var et jomfruelig område. Det var kun publisert en svak studie med en improvisert neseppray (1 mg/ml) hvor man rapporterte en biotilgjengelighet på bare 4%! Phatsawee hadde gjort jobben sin, og vi hadde muligheter for å studere en konsentrert nalokson-formulering (20 mg/ml) gitt i 0.1 ml spray. Vi planla å bruke engangsnese-spray som inneholdt to doser (bi-dose), slik vi hadde gjort det med metadon over 12 år tidligere i Seattle. Pilotstudien var en såkalt overkryssingsstudie med 5 deltakere. Hver fikk begge intervensjonene, 1 mg nalokson intravenøst, og 2 mg intranasalt. Pilotstudien var en fase 1- studie, altså første gang en studerer aktuelle preparat i mennesker.

Behandling i REK gikk greit, vi sendte søknaden i november 2012 og godkjenningen kom rett før jul. Statens Legemiddelverk krevde også sitt. KLUT (Klinisk utprøving) er avdelingen som godkjenner kliniske utprøvinger. De krever omfattende dokumentasjon av sikkerhet ved utprøvingen fra søker, og ikke minst om utprøvspreparatet og alt dens innhold. Dokumentasjonen om formuleringen var samlet i et dokument kalt IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) som i hovedsak var utarbeidet av Phatsawee med innspill fra Thorsteinn og meg. Det skulle etter hvert vise seg at vi fikk mange utfordringer her.

Søknaden ble sendt i begynnelsen av november. Å fylle ut EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) er krevende, men det gikk ved hjelp av Ingrid Riphagen ved Enhet for anvendt klinisk forskning.

I januar 2013 skrev jeg følgende til Ida: «Jeg har fått svar fra SLV, nesten 2 mnd etter innlevering. De var ikke fornøyd med protokollen og avslo. Jeg har snakket med dem, og det er en blanding av formaliteter og mangel på eksplisitet (f.eks hadde vi ikke skrevet om «concomitant medication»). Men det var mer: Legemiddelverket ville at vi skulle redegjøre for naloksons stabilitet i formuleringen ved å kvantifisere metabolitten noroksymorfon. Phatsawee hadde ikke metoden, men etter



Studiedeltaker klar for infusjon av remifentanil på Forskningsposten. Studiesykepleirene Guro Alvik (til venstre) og Nina Bäcklund (til høyre) følger med.

noen telefoner fikk jeg hjelp av Rettstoksikologiske Institutt ved Folkehelseinstituttet (FHI) ved kollega Vigdis Vindenes.

Situasjonen var uoversiktlig og vanskelig, så jeg ba om møte med Legemiddelverket for avklaringer. Leder for Klinisk Utprøving Ingvild Aaløkken var positiv, og tok imot meg i midten av februar 2013. Det var et nyttig møte som varte dobbelt så lenge som avtalt, og Legemiddelverket signaliserte at de ville hjelpe til så godt de kunne med framdriften. Et krav viste seg å bli svært utfordrende; hvem hadde kompetanse og nødvendige tillatelser til å produsere medikamenter for kliniske utprøvinger?

Hvordan få nesepøyen produsert?

Den nasale midazolamsprøyen ble i 2004 produsert ved Sykehusapoteket i Trondheim. Men etter 2010 EU krevde en



Arne på labben



Bidose-sprayenn

særskilt tillatelse for tilvirkning av medikamenter til klinisk utprøving, og det hadde ingen av de norske sykehusapotekene, dog hadde Sykehusapoteket i Trondheim tillatelse til ompakning og merking av preparater for klinisk utprøving. Jeg tok kontakt med diverse private firma i Norge og Sverige innen farmasibransjen. Men enten kunne de ikke produsere ønsket type nesesypray, eller så var det for dyrt, eller de hadde ikke tid før det var for sent for oss.

Danske Richard Poulsen, direktør i Azanta (farmasøytisk firma som den gang hadde portefølje innen avhengighetsfeltet) kom «tilfeldigvis» på banen i slutten av juni 2012. Allerede en uke etter meldte han at Skanderborg apotek i Danmark kunne ta oppdraget. De bekreftet ved flere henvendelser at de hadde de nødvendige tillatelser.

Men vi trengte bi-dose nesesyprayer også. Leverandøren Aptar var åpenbart blitt så store at de ikke brydde seg med å svare på henvendelser fra en medisinprofessor i Europas periferi. Richard åpnet dørene her også, allerede i oktober 2012 hadde jeg fått tilsendt prøver av nesesyprayeren. I løpet av vinteren fikk vi kjøpt inn bi-dose nesesyprayer og utstyr til manuell produksjon av sprayene. Hadde ikke Richard, direktør i et

privat firma og uselvisk hjulpet meg her, hadde sannsynligvis prosjektet stoppet opp.

Men Adam var ikke lenge i paradiset, det ble full stopp igjen da det etter hvert viste seg at Skanderborg likevel ikke hadde tilvirkningstillatelse for preparater til klinisk utprøving, og i februar 2013 kastet de inn håndkleet; vi var like langt.

Veien til et produksjonssted gikk gjennom Eli Bjørnson fra Apotekerforeningens firma Serviceproduksjon. De produserte legemidler som trengtes i Norge, men som ikke var markedsført. Hun hadde via Apotekerforeningen bedt om «å se på muligheter for hvordan nalokson kunne leveres i Norge. Det var for bruk i overdosetilfeller» skrev hun i en mail til meg. Bjørnson hadde åpenbart søkt på nettet og funnet REK-søknaden vår for Pilotprosjektet og blitt nysgjerrig. Jeg sendte henne det jeg hadde av dokumenter, og fortalte om utfordringene vi hadde med å finne produksjonssted. Bjørnson kom ikke bare med relevante faglig kommentar om behovet for steril fremstilling av nesesyprayerne, hun foreslo også at vi skulle kontakte Avdeling for biofarmasøytisk produksjon ved FHI, heretter kalt Biofarmasøytisk produksjon. Til slutt, om det kunne bli aktuelt, ville kanskje Serviceproduksjon kunne påta seg magistrell produksjon av vår kommende nasalspray.

Biofarmasøytisk produksjon (tidligere Avdeling for vaksineproduksjon) var knyttet til Norges vaksineberedskap ved å opprettholde produksjonsfasiliteter som til enhver tid var å jour i forhold til gjeldende kvalitetskrav og med ansatte med nødvendig kompetanse og trening i å utføre produksjon og kontroll i henhold til slike krav. Avdelingen var truet av nedleggelse, og stilte umiddelbart opp ved sin entusiastiske leder Truls Simensen i spissen i midten av mars 2013. Avdelingen hadde tillatelse for steril produksjon av legemidler til klinisk utprøving, og trengte bare formell godkjenning for ikke-steril produksjon.

Nå gikk det slag i slag. REK godkjente protokollen som var revidert etter SLVs 30 dagers respons 11. april 2013, naloksonanalysemetode var på plass i MS-labben, Ida blir tatt opp på Forskerlinjen 16. mai, og Vigdis Vindenes (FHI) oversendte tilfredsstillende noroksymorfondata 21. mai. Vi hadde et nytt møte 23. mai med SLV for ytterligere avklaringer. Her deltok sentrale personer fra Legemiddelverket,

Biofarmasøytisk produksjon samt Eli Bjørnson fra Apotekernes Serviceproduksjon og meg fra NTNU. Møtet var kommet i stand for å avklare en del punkter i den innsendte IMPD før produksjon av den nasale sprayen for Pilotsstudien kunne finne sted. Siden alle «meningsberettigete» var til stede, ble møtet meget nyttig og bidro til at vårt svar på «outstanding questions» ble sendt til Legemiddelverket 13. juni med oppfølgingsdokumentasjon 17. juli.

Det ble laget avtaler med Sykehusapotek, Biofarmasøytisk produksjon (som kunne produsere før ferien i uke 26 og frigi sprayene i siste uke av august) og Forskningsposten. Vi kunne starte rekruttering av friske frivillige, vi laget endelige etikettekster for preparatene, og Turid og Ida stod for utarbeidelsen av CRF (Clinical Report Form). Vi fikk orden på forsikring av deltakerne, og avtalte randomisering av forsøkene ved NTNU Enhet for anvendt klinisk forskning (AKF), og vi fikk etter hvert også registreringen i ClinicalTrials.gov på plass. Oppstartsmøte med Forskningsposten ble avholdt 26. august, og da den endelige godkjenningen fra Legemiddelverket kom 28. august ankom nesesprayene og var vi klare: Forsøkene startet 3. september. Vi var i gang, og samme uke kom Arne Skulberg på sitt første prosjektbesøk i Trondheim!

Gjennomføringen av Pilotprosjektet (12-01)

Med REK godkjenning i hånden startet vi rekrutteringen av forsøksdeltakere for sommeren. De som meldte seg fikk tilsendt samtykkeskrivet, og det ble avtalt tidspunkt for intervju, klinisk undersøkelse og blodprøvetaking. Hensikten med forundersøkelsen var å sjekke at forsøkspersonene tilfredsstilte inklusjonskriteriene og ikke hadde noen av eksklusjonskriteriene.

Alle prosesser i en klinisk studie følger nøye regulerte prosedyrer i et system kalt GCP (good clinical practice). Her dokumenteres alt som blir gjort i løpet av en klinisk studie i TMF (trial master file). Orden i papirer, underskrifter og signaturer ble ikke bare opprettholdt av flinke medarbeidere på Forskningsposten, men ikke minst Ida som raskt hadde tilegnet seg kunnskap og ferdigheter om GCP. Hun hadde også en velutviklet evne til å holde rede på stort og smått.

Det var høytid på Forskningsposten da første deltaker var klar til å få nesesprayen. Det gikk smertefritt, og alt falt på plass slik at siste studiedag var 1. oktober. Vi hadde nådd vårt første

mål. Men selv om vi var ferdige med selve studien, var det langt igjen til vi var ferdige. Blodprøvene måtte analyseres, og i bunnen for analysene av nalokson i blod lå et omfattende systematisk valideringsarbeid i MS labben, og en tidkrevende sikring av kvalitet av hver eneste analyse underveis i henhold til GLP (Good Laboratory Practice).

Det ble tatt 15 blodprøver per dag over 6 timer, flest i begynnelsen for å bestemme C_{max} og T_{max} korrekt, og varighet minst 3 ganger naloksons antatte terminale halveringstid for valid kalkulerings av den nasale biotilgjengeligheten.

Det måtte også skrives sluttrapport til Legemiddelverket og REK, alt til sin tid. Men studien var ikke ferdig for oss før den er publisert i tidsskrift med fagfelle vurdering. Men vi utsatte dette, slik at den ble Idas vitenskapelige hovedoppgave på medisinstudiet. Hun stod med glans med beste oppgave og beste presentasjon av hovedoppgavene våren 2017. Den ble endelig publisert i TDNLF i 2019, og kåret til Tidsskriftets beste originalartikkel samme år! (9, 10)

Vår sprayformulering hadde en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 48 %, og tiden til maksimal konsentrasjon i blod var 16 min. Det var vesentlig variasjon mellom individene. Vi tenkte med Obama: «Yes, we can!»

Studie 2: Den egentlige studien av naloksons absolutte biotilgjengelighet (13-01)

Parallelt med innspurten mot oppstart av Pilotstudien utarbeidet vi protokoll, søknad til Etisk komite (levert allerede 26. august 2013) og alt tilhørende for den neste studien. Det skulle være en tre-veis overkryssingsstudie med 12 individer. Basert på funnene i Pilotstudien fikk hvert individ henholdsvis 1 mg intravenøst, intranasalt 0.8 og 1.6 mg (en dose 0.8 mg i hvert nesebor).

I denne studien ville vi prøve å gjøre alt riktig. Vi tok i bruk NorCRINs (norsk forsknings-støttenettverk) protokollmal, vi fikk hjelp av Enhet for anvendt klinisk forskning til å lage monitoreringsplan. IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) ble revidert sammen med Phatsawee, og vi utarbeidet også den første Investigators Brochure (IB). I IB samles all relevant kunnskap om aktuelle preparat, for at prosjektmedarbeiderne skal ha tilgang på oppdatert informasjon.

I begynnelsen av oktober kom det litt urovekkende meldinger om at Aptar ikke leverte sprayer etter avtale, og at naloksonprodusenten slet med leveransene. Men vi hadde fremdeles litt tid å gå på. Søknaden til Legemiddelverket gikk ut 7. oktober, og allerede uken etter fikk vi godkjenning fra Etisk komite.

Tretti-dagers responsen fra Legemiddelverket kom 6. november. Som ventet fikk vi mye å streve med, både når det gjaldt preklinisk dokumentasjon (utprøvningspreparatet) og de mer kliniske aspektene. Svarbrevet som var på 10 sider ble sendt 21. november, og 11. desember (i gamle dager kalt «Fandens fødselsdag») hadde vi Legemiddelverkets godkjenning i hende.

Allerede i midten av november var arbeidet med å avtale studiedager med Forskningsposten i gang. De hadde det travelt, og får mest ut av ressursene sine om bruken planlegges godt og i god tid før studiestart. Ikke minst var det viktig for Arne som bodde i Oslo.

Første ordinære studiedag ble satt til 5. februar, men måtte utsettes til 7. mars på grunn av problemer med sprayproduksjon. Sammen med Forskningsposten, tok Arne og Ida av seg det meste i denne studien. Jeg stegget inn ved eventuelle fravær. Med erfaringene fra Pilotstudien ble studien gjennomført relativt ukomplisert, og siste besøk av forsøksdeltaker var 15. mai. Men heller ikke denne gang slapp vi unna problemer: Alle

sprayene leverte litt mindre doser enn forventet, og noen få leverte mye mindre. Vi hadde også oppdaget ved «tørr-testing» at bi-dose sprayene ikke fungerte tilfredsstillende når vi sprayet opp-ned. Siden opp-ned spraying er nødvendig i en klinisk situasjon med kameratredning, var tiden inne for å skifte til uni-dose sprayer.

Publisering tar sin tid, ikke minst siden vi hadde mange baller i luften hele tiden. Men i januar 2017 kom den aller første publikasjon av absolutt biotilgjengelighet for en adekvat formulert nesenspray online (11). Vi bekreftet hovedfunnene i Pilotstudien med nasal biotilgjengelighet på 52 %, t_{max} på 18 min, begge med mindre variabilitet enn i Pilotstudien. I tillegg viste vi at det er et lineært forhold mellom dose og konsentrasjon av nalokson i blod.

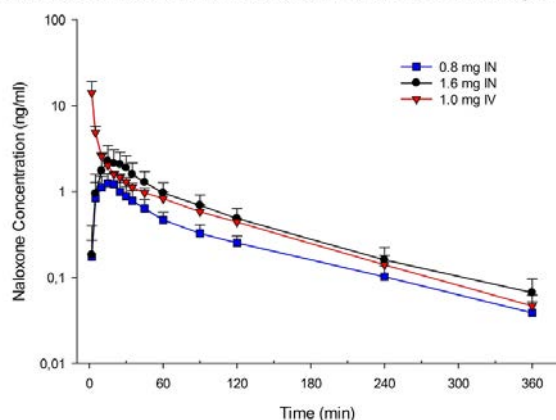
Den tredje studien- den første med farmakodynamikk (14-01)

I de to neste studiene ville vi studere forholdet (PK/PD) mellom naloksons farmakokinetikk og virkning (farmakodynamikk). Nalokson «virker» bare når det er inntatt opioider. PK/PD studier i friske frivillige hadde vært gjort før, men bare med orale opioider. Med oral administrasjon varierer opioidkonsentrasjonen hele tiden, og det er ikke mulig å si om utfallsendringer (smerte, endetidalt CO₂ eller pupillestørrelse) skyldes endringer i opioid- eller naloksonkonsentrasjoner. Vi ønsket å etablere en modell hvor opioid-agonismen var stabil, og det eneste som styrte utfallsmålet var endringer i naloksonkonsentrasjonene. Arne visste at kollega Harald Lenz på Rikshospitalet (12) hadde studert smerteutfall ved å infundere remifentanyl i friske frivillige. Med moderne pumper kunne vi raskt komme opp i og vedlikeholde en stabil «target» konsentrasjon. Vi bestemte oss for å både ha smertemåling og pupillometri som utfall i den tredje studien. Jeg hadde lært meg pupillometri i Seattle da jeg jobbet med metadon. Smerteterskelmåling kunne vi ikke, så vi startet samarbeid med professor i nevrofysiologi, Trond Sand.

Dette var Arnes prosjekt, og også det skulle kjøres på Forskningsposten med oppstart i desember 2014, men ble ikke ferdig før i april 2015 på grunn av nye problemer.

Selv om vi hadde vært svært grundige i våre forskningsetiske refleksjoner, var Etisk komite svært betenkt over

Time course for the serum concentrations of naloxone in healthy volunteers



Figur 1. (med tillatelse fra Springer Verlag)



Vi fikk også presseomtale.



Gruppen vår fikk Mollestadprisen i 2019. Det var en stor ære å holde Mollestadforelesningen!

remifentanilintervensjonen i friske frivillige. De hadde åpenbart glemt at de hadde godkjent Lenz sin tilsvarende protokoll tidligere. Ikke bare det, de brukte uheldig lang tid på første respons og forsinket fremgangen vår. Etisk komite sendte protokollen til ekstern vurdering ved professor Klaus Olkkola i Finland. Vi gledet oss over hans positive beskrivelse av både prosjekt og skadereduserende tiltak, og vi fikk Etisk komites godkjennelse.

Remifentanildoseringen var ganske lav med «target» på 2.5 ng/ml. Pumpen skulle gi en bolusinfusjon over 15 minutter, hvoretter vi antok at remifentanilkonsentrasjonen ville være stabil de neste 90 minuttene. Hver deltaker fikk henholdsvis få 0.8 mg intramuskulært og 0.8 mg intranasalt av nalokson.

Etter 3 pasienter måtte vi ta time-out. Det viste seg at pupille-responsen på nalokson var mye svakere enn forventet, og hele forsøket holdt på å gå «i dass». Vi snudde oss rundt 21. januar, og kontaktet Etisk komite og Legemiddelverket for å få godkjenning til å kjøre lavere «target». Positive svar fra var på plass 4 dager senere!

Men det skulle bli verre. På bakgrunn av veiinger av sprayen ukentlig etter mottak i slutten av desember, fant vi avvik på en av dem. Dette ble utredet av Biofarmasøytisk produksjon i samarbeid med det norske farmasøytiske firmaet Farmaholding, vår

kommende partner i utviklingen av en kommersiell nespray. 2. februar trakk Biofarmasøytisk produksjon overaskende frigivelsen av sprayene tilbake, og jeg måtte rapportere svikten til Legemiddelverket. Men vi hadde god kontroll og kunne gi solid argumentasjon på at verken deltakerens sikkerhet eller studiens vitenskapelige kvalitet var truet. Legemiddelverket ga derfor 16. februar tillatelse til at studien kunne fortsette. Nok en gang hadde vi avverget en katastrofe.

Studien ble publisert i 2018 (13). De mest overaskende funnene var at den relative biotilgjengeligheten av nasalt nalokson mot intramuskulær var 75%, mens altså den absolutte var ca 50%. Intramuskulært opptak var også svært raskt (T_{max} 8 min). Vi dokumenterte at det var en farmakokinetisk interaksjon mellom remifentanil og nalokson: naloksons areal under kurven (AUC) ble høyere under remifentanilpåvirkning enn uten. Smerteterskelmålingene viste seg å være lite sensitive, og ga ingen informasjon. Pupillometrien fungerte, men vi var altså overasket over hvor beskjeden virkningen var, særlig for den nasale administrasjonen. Intramuskulær nalokson fungerte godt, men reverserte mindre enn 50% av remifentanils pupillepåvirkning, maksimalt etter ca 15 min, mot 30 min for intranasal nalokson.

Den fjerde studien: PK/PD av intravenøst nalokson (15-01)

Dette skulle bli den siste av våre helt uavhengige og selvstendige studier i friske frivillige. Den opprinnelige planen var å gjøre en to-veis studie av intravenøst og intramuskulært nalokson, men vi hadde for lite ressurser, og også usikkerhet om vi kunne gjennomføre studien tidnok til at holdbarhetsdatoen for resterende naloksonsprayer ikke ble overskredet.

Studien hadde tre hovedformål: Å generere data for å kunne bestemme ke_0 , serum-effekt ekvilibreringskonstanten (tidsforsinkelsen fra blod til virkning i hjernen), å sammenligne intravenøse og arterielle naloksonkonsentrasjoner, og dokumentere at remifentanil infusjonen virkelig ga stabile serumkonsentrasjoner fra 12 min og utover.

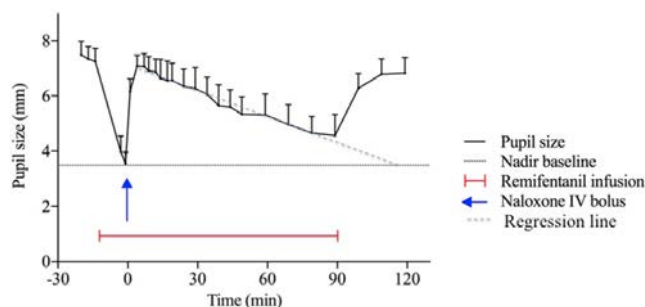
Denne gangen gikk det greit med Etisk komite, men Legemiddelverket ga oss stadige utfordringer, både på den kliniske delen, og ikke minst på den farmasøytiske dokumentasjonen. Ved hjelp av Biofarmasøytisk produksjon og

Farmaholding som vi samarbeidet mer og mer med, kom vi i mål også denne gangen.

Forsøkene startet i mai og ble avsluttet i begynnelsen av juni 2015. Som i de andre studiene inkluderte vi 12 friske frivillige. De fikk arteriekrans og to IV-innganger, en for prøvetaking og en for remifentanilinfusjon (target 1.3 ng/ml). Tolv minutter etter start av remifentanil fikk deltagerne 1 mg nalokson IV. I de neste 90 minuttene tok vi 13 arterielle og venøse prøver til naloksonanalyse hver, og 7 remifentanilprøver. Det ble utført 26 pupillometrier. Ida og jeg sammen med to studiesykepleiere fra Forskningsposten sto for dette. Det var svært hektiske timer.

Studien foregikk på Intensivavdelingen med god støtte fra Pål Klepstad og sykepleierne Trude Småvik og Eli Haugen på ledersiden. Grunnen til at vi var på Intensivavdelingen var at vi trengte hjelp til arteriekannulering og kort vei til hjelp ved potensielle problemer. Arne var i Oslo og jeg hadde ikke lenger hands-on klinisk erfaring med arteriekannulering og til å takle katastrofer. Så denne studien hadde ikke blitt til uten Intensivavdelingens generøse medvirkning.

Studien ble publisert i januar 2017 (14). Vi gjorde en del interessante funn. 1 mg nalokson intravenøst reverserte remifentanileffekten komplett i løpet av 4 min. Varighet av nalokson var 118 min, og minste effektive naloksonkonsentrasjon i



Figur 2. Pupill diameter under løpet av studien (med tillatelse fra Springer Verlag)

steady-state var 0.5 ng/ml. Vi kunne også dokumentere stabile konsentrasjoner av remifentanil fra 12 min og de neste 90 minuttene av infusjonen. Men serumkonsentrasjonene var ca 10 % lavere enn computer-targetet.

Inspeksjon fra Legemiddelverket.

I mars 2015 fikk vi forhåndsvarsel om inspeksjon fra Legemiddelverket. Den gjaldt Forskningsposten og 14-01, den første av remifentanilstudiene. I Forskningsposten hadde vi hele tiden utviklet systemer og prosedyrer med henblikk på å tåle en fremtidig inspeksjon. 14-01 var også vår tredje studie, så vi hadde blitt ganske gode på GCP. Før inspeksjonen sendte vi over en rekke relevante dokumenter, så inspektørene med Odd Rigenholt i spissen var godt forberedt da de ankom 20. april for å gjennomgå alle dokumenter og intervju oss i 2 dager. De var hyggelige og vennlige, men kom også med skarpe spørsmål med krav om konkrete svar. Det gikk bra, og instituttleder Torill Hernes berettet om sin tilstedeværelse i en mail til toppledelsen ved St. Olavs Hospital og Det medisinske fakultet, NTNU:

«Jeg var i går ettermiddag med på avslutningsmøtet med SLV og jeg er utrolig stolt over tilbakemeldingene vi fikk fra SLV. De store linjene i tilbakemeldingene var utrolig positive og gjenspeilet en profesjonalitet i GCP og forskningen vi gjør her. Jeg er storfornøyd med gjennomgangen og vil benytte anledningen til å gratulere teamet som står bak forskningsprosjektet og infrastrukturen som ligger til grunn for gjennomføringen. !! (Ola, Arne, Ida, Magnus + forskningssykepleier/monitører, Sissel, Turid og kanskje er det noen flere også som burde stå på lista!!)»

Forsker Grand Prix 2014

Forsker Grand Prix er en konkurranse mellom universitetene om hvem som har den beste forskningsformidler blant stipendiatene. Det holdes lokale finaler, og de to beste fra hvert sted går til den nasjonale finalen.

Jeg hadde hørt Arne presentere prosjektet vårt på St. Olavs Anestesiavdelings faglige «tirsdagsmøte». Han var en meget talentfull formidler, og vi hadde et godt prosjekt. Så jeg ba ham melde seg på Forsker Grand Prix i 2014. Han var ikke overbegeistret, men beit i det sure eplet og ble med.

Han kom på hengende hår med blant de tre som gikk til



Vinner av Forsker Grand Prix 2014: Nesespray mot opioid overdose

lokalfinalen. Han var de to jurymedlemmenes «wild card». Iført sin røde ambulanseuniform vant han deretter NTNU finalen!

Den store finalen var i Oslo 27. september 2014, men jeg var dessverre i København på møte i Acta Anaesthesiologica Scandinavica redaksjonen, så jeg fikk ikke gleden av å være til stede. Arne overbeviste igjen og gikk til topps (15)! Det var første, og til nå eneste gangen NTNU har vunnet Forsker Grand Prix.

Dekanus Stig Slørdahl ville feire begivenheten, men siden jeg igjen var bortreist spurte han om vi burde utsette. Jeg svarte at slike feiringer er ferskvare, det var bare å gå i gang. Og godt var det, uka etter fikk Moser og Moser Nobelprisen, og da ble jo alt annet naturlig nok glemt i viraken!

Det kommer mer!

Jeg tør påstå at vi nå i 2015 viste mer enn de fleste om naloksens egenskaper innen rammen av eksperimentell human farmakologi. Vi rettet nå rettet blikket mot utvikling av et mulig produkt med markedsføringstillatelse, mer kunnskap om naloksonbruk ved overdose i klinisk praksis, og planlegging av en randomisert klinisk utprøving av produktet i ambulansetjenesten. Arne hadde lovet mye i sin Forsker Grand Prix presentasjon, og vi hadde til da levert relativt lite. Tre studier i friske frivillige var gjennomført, men ingenting var publisert. Vi håpte vi kunne levere mer med tiden og fortellingen om hvordan dette utvikler seg vil komme i NAForums julenummer.

Takk til Turid, Ida og Arne for innspill.

Referanser

- Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of intravenous, oral and nasal methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:536-45
- Dale O, Nilsen T, Holand T, Klepstad P, Kaasa S, Loftsson T, Tønnesen HT, Djupesland PG. Intranasal midazolam: A comparison of two delivery devices in human volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58(10):1311-8.
- Moksnes K, Fredheim OM, Klepstad K, Kaasa S, Angelsen A, Nilsen T, Dale O. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: Is there a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:497-502. Epub 2008 Jan 6.
- Dale O. Ethical issues and stakeholder matters. *Addiction*. 2016;111:587-9. doi: 10.1111/add.13267
- HOD: Utredning: Utredning knyttet til prøveprosjekt med nalokson nesenspray til bekjempelse av overdosedødsfall), Tilgjengelig på einnsyn. no (Søketekst: Representantforslag 17 S (2009-2010), dokument 6.
- Dale O. Nesa – mer en til å snyte seg i! *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130:1326
- <https://stolav.no/forskning/forskningsposten>
- <https://www.norcrin.no>
- Tylleskar I, Skulberg A K, Skarra S, Nilsen T, Dale O. Naloxone nasal spray- bioavailability and absorption pattern in a phase 1 study. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2019 Sep 23;139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0162. Print 2019 Sep 24
- Jacobsen LD. "Eksperimentell" studie ble prisvinner. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020 doi: 10.4045/tidsskr.20.0736
- Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T, Skarra S, Jansook P, Dale O. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017;73:555-62 DOI: 10.1007/s00228-016-2191-1
- Lenz H, Ræder J, Drægner T, Heyerdahl F, Schmelz M, Stubhaug A. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusions in humans. *Pain* 2011; 152:1289-97
- Skulberg A, Tylleskär T, Nilsen T, Skarra S, Sand S, Loftsson T, Dale O. Pharmacokinetics and –dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: An explorative study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74:873-83doi: 10.1007/s00228-018- 2443-
- Tylleskar I, Skulberg A K, Skarra S, Nilsen T, Dale O. Pharmacodynamics and arterio-venous difference of intravenous naloxone in healthy volunteers exposed to remifentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:1547-33. doi. org/10.1007/s00228-018-2545-y
- <https://www.youtube.com/watch?v=N0EHjutYXjU>



Anas Ismail
Shifa Hospital, Gaza
Anasismail1995@gmail.com

No Time To Debrief, No Time To Grieve

My name is Anas Ismail. I graduated as a doctor from one of the two medical schools in Gaza, Al Azhar University. I have visited KvinneKlinikken at Haukeland in 2018, where I spent a month as my elective training during medical school. I have fond memories from my time there. I'm studying Global Health with Conflict and Security at King's College London. I returned to Gaza in early April to visit my family and work on my dissertation from there. During my visit, I volunteered at the internal medicine department at Shifa Hospital. I also happened to witness the latest Israeli assault in Gaza; an event that brings back many memories from previous assaults. Here, I try to describe the work at Shifa as I experienced it during the last couple of months while reflecting on the medical and psychological burden doctors have to bear.

The usual scene in the medical ER at Shifa Hospital is that of a couple of doctors standing behind a desk, along with a few nurses, surrounded by 6 or 7 patients or patient companions who are asking the doctors to examine them, check results of investigations, or finish admission procedures. Doctors do their best to see all patients in a timely manner. Here at Shifa, as many as 100 or 150 patients may present to the ER during a night shift, and so the luxury of asking patients to wait for an hour or two until a doctor can properly check their complaints is not available. Doctors have to muster all the attention and knowledge they have to see patients, decide what investigations to order, what immediate treatment is needed, and, most importantly, whether to send the patient home or admit them to the almost always full wards. On the other hand, nurses work restlessly as they have to record vitals, collect blood samples, and administer medications, doing all of that with only a few vital recording machines, a couple of ECG machines, and a shortage of disposables.

This scene is often interrupted by paramedics or relatives rushing a patient who needs resuscitation. The patient is immediately entered into the ICU room in the ER, and the

two doctors along with nurses rush right behind in order to initiate the resuscitation. A doctor is in charge of the head and the airway, another does CPR and alternates with nurses, and a nurse gives resuscitation medications as per protocol. Resuscitation sometimes is successful and the patients stays alive. However, when it is not, doctors know that there is no time to debrief; not a single resuscitation in which I took part was followed by debrief to talk about how resuscitation went and to grieve the patient we just lost. This is simply because doctors know too well that in the 30 or 40 minutes they just spent on resuscitation, the crowd of 6 or 7 patients around the ER desk has doubled or tripled. They know patients with serious complaints are waiting for them, and so they are expected to somehow digest and make sense of what they went through, keep their composure and focus, and go back to treating patients like nothing has just happened. This happens twice or three times during any shift.

During the latest Israeli assault on Gaza, the 'no time to debrief' has turned to 'no time to grieve'. The head of the internal medicine department, Dr Ayman Abu Louf, was



Anas utenfor Shifa Hospital. Foto: Privat

killed along with 13 members of his immediate and extended family when their family building was hit by an airstrike. In the same night, another senior doctor was killed with his wife while at home, and over 20 members of the immediate and extended family of another junior doctor, from Al Kolak family, were killed less than 100 meter from where Dr Ayman was killed. The loss, especially of Dr Ayman, was massive to all those working at Shifa, but more to doctors and residents in the internal medicine department to whom he was like a father. I accompanied one of the senior residents during his shift on the ward two days after Dr. Ayman was killed. I could easily see his eyes tearing up several times. He kept talking about his memories with Dr Ayman, and how all of the resident can't yet fathom that he is gone. Nonetheless, being only of two doctors taking care of nearly 50 patients on the ward, he could only keep his focus and attention on patient care. His phone never ceased ringing, "we need you to see this patient

on the pulmonology ward" or "the potassium level of this patient has come back high, what would you like to do now?" or "the obstetrics ward needs a medical consultation for one of their patients". Although, he, and I guess by extension all other residents and doctors, clearly wanted to grieve the loss of a dear friend and mentor, working in Gaza at Shifa simply doesn't allow him such 'luxury'. While this resident may grieve the loss on his own, the mere idea of not being able to grieve it along with colleagues because of work pressure is something that adds to and deepens the trauma.

While doctors at Shifa manage the case load to their best abilities in the backdrop of little salaries and massive work pressure, their emotional responses to the events around them are most often silenced and buried deep. Putting patient care a top priority, they know sometimes they simply have not time to debrief and no time to grieve!



Etter bombingene 17. mai 2021. Foto: MoH Gaza



Luwam Bede

Leger Uten Grenser

<https://legerutengrenser.no/jobb-for-oss>
rekruttering@legerutengrenser.no

Intervju med anestesilege Nora Zergi feltarbeider i Leger Uten Grenser

Vi intervjuer Nora Zergi mens hun sitter i karantene i Aden, Jemen, hvor hun er på sitt fjerde oppdrag for Leger Uten Grenser. Hun forteller om hvordan det er å jobbe som anestesilege på feltoppdrag under pandemien og under hennes tidligere oppdrag.

Kan du fortelle litt om deg selv og din bakgrunn, og hva som er motivasjonen din for å jobbe for Leger Uten Grenser (Médecins Sans Frontières/MSF)?

Jeg er opprinnelig fra Ungarn, der er jeg født og oppvokst, og jeg studerte og jobbet der i flere år. Nå for tiden bor jeg i Norge, og det var her jeg begynte å jobbe for MSF i 2018. Jeg har dratt på oppdrag hvert år siden den gang. Jeg har vært i Burundi, to ganger i den Sentralafrikanske republikk, og nå er jeg i Jemen.

Jeg kan ikke huske akkurat når jeg først tenkte på å dra på humanitært oppdrag, men det kan ha vært rundt 2004. Hvis jeg ikke tar feil, var det året da den store tsunamien og jordskjelvet rammet Indonesia. Det var da jeg tenkte at jeg har lyst å jobbe humanitært, og i 2006 reiste jeg til Indonesia med en annen organisasjon.

Jeg husker ikke hvordan jeg oppdaget MSF, men jeg fikk vite at de hadde et kontor i Wien, det var nærmeste kontor for meg da. Jeg gikk gjennom rekrutteringsprosessen der og til slutt ble jeg bedt om å reise til Kunduz, Afghanistan,



Nora Zergi på feltoppdrag med Leger Uten Grenser

som akuttlege. Men på den tiden fikk jeg ikke permisjon fra jobben min, og det tok ytterligere 12 år før jeg reiste på mitt første oppdrag. Det ble gjennom Leger Uten Grenser i Norge.

Hvordan ser en typisk arbeidsdag i felt ut? Og hvordan skiller den seg fra arbeidsdagen hjemme i Norge?

Det er ikke mulig å sammenligne! Nei.. tenk at du er på telttur ... nei, jeg kan ikke beskrive det. Jeg er anestesilege, jeg

jobber på sykehus med akutte, kritiske tilfeller og sykehusene der jeg har jobbet i felt har hatt veldig begrensede ressurser, når det gjelder alt fra personale og utstyr, til hygiene, tilgang til antibiotika og visse medikamenter. Jeg jobber som regel på operasjonsstue. I landene jeg har jobbet i gir vi ofte bedøvelse på en annen måte enn i Europa. I 90 prosent av tilfellene bruker vi såkalt regional bedøvelse, det vil si ryggbedøvelse, når pasienten er våken. Vi bruker også et stoff som heter ketamin, der pasienten ikke er helt



Foto over Bangui, hovedstaden i den Sentralafrikanske republikk

våken, men et eller annet sted mellom drøm og våkenhet. Ketamin er trygt for pasientene, de bevarer normal pust og sirkulasjon, og det krever ikke at man bruker en anestesimaskin. Derfor unngår man ofte den såkalte generelle anestesien med anestesigasser, som man ofte bruker i Europa, hvor pasienten sover dypt og mister bevisstheten.

Det er også veldig annerledes å jobbe på et fremmed språk. Det tar opp mye av den mentale kapasiteten. Ikke bare hos meg – jeg vil tro det gjelder alle. Det påvirker hvor fort man kan tenke, det å jobbe på et fremmed språk krever mye mer mental energi, så jeg blir mentalt sliten fortere. Hittil har jeg gjort alle mine tre oppdrag i fransktalende land. Denne gangen er jeg i Jemen, hvor de snakker engelsk som fremmedspråk, så nå kan

jeg jobbe på engelsk.

I tillegg har vi kulturelle forskjeller – hva som er høflig og hva som ikke er høflig. Hvordan forholdet er mellom menn og kvinner, voksne og barn, hvor mye en forelder kan ta avgjørelser for barnet, eller motsatt vei. Kanskje mannen har rettigheter til å bestemme over sin kone, sine barn. Strukturene er ofte mer hierarkiske, ikke så flate.

Hvordan ser teamet og oppgavene dine ut som anestesilege når du er på oppdrag?

Oftest er man bare én anestesilege i et prosjekt, men på mitt første oppdrag var vi to på sykehuset. Én var ansvarlig for operasjonsstuene og oppvåkningen, og den andre for den så kalte intensivavdelingen - det var ikke den samme intensivsen som

vi har hjemme. Så jeg var alene som anestesilege på operasjonsstua. I tillegg var det anestesisykepleiere til stede som kunne gjøre mye av jobben. Selvfølgelig med begrensede kunnskaper, ikke med kompetanse til å håndtere kritiske eller uventede situasjoner. Jeg husker en av dem gi bedøvelse, ketamin-anestesi, til små barn etter å ha fått to uker med innføring i anestesisykepleie. Jeg ble veldig overrasket over å høre hvor lite tilgang de har til utdanning og litteratur. I Norge er anestesisykepleieutdanningen to år, med stort pensum og mye praksis. De er på operasjonsstuene med anestesileger og erfarne anestesisykepleiere, og utfører oppgavene under veiledning og kontroll. I land som Burundi og den Sentralafrikanske republikk finnes det derimot ofte ingen spesialisering,

hverken for leger eller for sykepleiere. Da utdanner du deg til å bli lege eller sykepleier i ditt eget land, men for å få muligheten til å spesialisere deg i noe, må du kanskje få stipend og dra til utlandet. Når MSF rekrutterer personale i slike kontekster uten spesialiseringer har de selvfølgelig en rekrutteringsprosess, og vurdering av kliniske kunnskaper. Men hvem som kan lære fort, og hvem som egner seg til å bli anestesisykepleier, intensivsykepleier, jordmor eller annet, det viser seg ofte kun underveis.

En del av min rolle er også å drive med opplæring.

Jeg er veileder for alle sykepleiere som jobber i den seksjonen som jeg har ansvar for. Jeg er ansvarlig for å kontrollere hva de gjør, hvordan de administrerer deres kliniske skjønn og ferdigheter. Jeg må undervise, lage studiemateriell, diskutere kliniske problemstillinger med dem, og støtte dem i det praktiske arbeidet dag til dag. Jeg vil understreke at det er våre lokale kolleger som holder arbeidet gående når det internasjonale personellet ikke er der, og i fremtiden når MSF ikke lenger vil være der. Målet er at de skal kunne ta over prosjektene etter hvert. Derfor handler også jobben vår om å lære opp og veilede lokale kolleger, slik at vi kan overføre kunnskap som vi var heldige nok å lære oss på universitetet og i arbeidet på sykehuset.

Jeg likte mitt andre oppdrag veldig godt, det var den første gangen jeg var i den Sentralafrikanske republikk. Det var på et offentlig universitetssykehus som lå i Bambari ute på landet. MSF støttet den kirurgiske aktiviteten der. Det var det kun én anestesilege, ingen anestesisykepleier, og imens kirurgen opererte måtte jeg gjøre all jobben som en anestesilege

og to til tre anestesisykepleiere gjør her i Norge. Noen pasienter kom fordi de var alvorlig syke, noen hadde septisk tarmslynge, eller en uterusruptur, altså revet livmor under fødselen. Kvinnene kom inn helt utblødd. Det var veldig utfordrende fordi jeg måtte trekke opp alle medikamenter selv, henge opp infusjoner, legge venekanyler, monitorere pasienten, gi oksygen, skrive anestesijournalen, kontrollere blodgruppen til transfusjonen og gjøre alle sånne ting, mens jeg kun har to hender.

Mitt tredje oppdrag var igjen i den Sentralafrikanske republikk,

men i hovedstaden Bangui denne gangen. Der jobbet jeg med obstetriske akutte hendelser på en kvinneklinikk, og jobbet tett med jordmødre som var ansvarlige for nyfødtavdelingen. Vi hadde selvfølgelig alle slags normale fødsler og patologiske fødsler. Dessverre kom mange pasienter inn grunnet komplikasjoner etter utrygg abort. I motsetning til i mange land der abort er en grunnleggende rettighet for kvinner, er det ikke lovlig i dette landet.

Disse kvinnene, som dessverre ikke har noe annet valg enn å se etter alternative metoder for abort, endte med å komme inn med alvorlige bekkensår, tarmkomplikasjoner, og perforerte tarmar med sepsis. Pasienter fra hele landet kunne henvende seg til oss. Vi gjorde mange laparotomier, keisersnitt og selvfølgelig gjenoppliving av nyfødte.

Jeg opplevde opplæringen av jordmødre som veldig givende. Det var så godt å få se hvor entusiastiske de var, hvor kjapt de lærte seg å holde Ambu-ballongen og hvordan de fulgte ventileringsprotokollen. Jeg så at opplæringen var veldig nyttig – man kan redde et barns liv bare fordi man vet hvordan man holder en maske over ansiktet.

Jeg var ganske imponert over arbeidet de kunne gjøre der, selv om utstyret og ressursene var knappe, gav de et veldig høyt nivå av omsorg for babyene som trengte hjelp til å puste, hjelp til mating, og hvis de hadde en infeksjon ble de behandlet med antibiotika ... Jeg elsket virkelig å jobbe der.



Arche Médicale de Kigobe, Centre de Trauma, Sykehuset i Burundi. Foto: Privat



La maternité des Castors er en godt besøkt klinikk i Bangui, den Sentralafrikanske republikk.
Foto: Leger Uten Grenser/ Elisa Fourt



Sykehuset i Bambari. Foto - Leger Uten Grenser/ Elise Mertens

På hvilken måte er det annerledes for deg å jobbe i felt under pandemien, sammenlignet med før pandemien?

En stor forskjell er at alle som reiser inn i et land for å arbeide, må sitte i karantene. Akkurat nå er vi tre som sitter i karantene her. Det vil si at mens vi bare sitter og

venter, kan vi ikke gjøre noe nyttig. Jeg synes det er et veldig beklagelig tap av menneskelige ressurser. Det er forståelig at det er sånn, men det rammer alle prosjektene hardt. I fjor stod vi uten personale i seks av åtte internasjonale stillinger tom i prosjektet i Bangui på grunn av utfordringer knyttet til

pandemien. Vi manglet blant annet en gynekolog og flere jordmødre. I tillegg er ofte transport av utstyr forsinket grunnet kansellerte flyvninger eller at det administrative arbeidet går enda tregere under en pandemi. Det førte i alle fall til at sykehuset der jeg jobbet i fjor opplevde mange avbrudd.

Under pandemien har vi sett et stort behov for intensivleger i våre prosjekter, og du jobber jo til vanlig på en intensivavdeling. Kan du si noe om dette nye behovet?

Jeg har lagt merke til behovet og at MSF ønsker å rekruttere flere leger med intensivkompetanse og sende dem til covid-prosjekter. Jeg ble bedt av det operasjonelle senteret i Brussel om å reise ut som intensivlege til et covid-sykehus, men så var jeg allerede booket for et annet oppdrag til Sør-Sudan, så jeg måtte si nei. Men en annen intensivlege, Monica Thallinger, reiste fra Norge til Brasil og deretter til Jemen, for å jobbe med covid-pasienter. På covid-sykehuset i den sørlige byen Aden jobbet hun som eneste intensivlege.

Hvorfor er du i Jemen nå, og ikke i Sør-Sudan som du egentlig skulle til, og når fikk du vite om endringen?

Det skjedde kanskje en uke, ti dager før planlagt utreise til Sør-Sudan. Jeg fikk en e-post fra kontaktpersonen min i Leger Uten Grenser. Jeg fikk vite at situasjonen i Marib hadde eskalert noe i det siste og at MSF ønsker å vurdere behovet for å støtte behandlingen av traumepasienter ved det offentlige sykehuset der. De hadde behov for en anestesilege i Marib som har tidligere erfaring fra MSF. Til Sør-Sudan

kunne de imidlertid sende en som var på sitt første oppdrag. Dermed ble jeg omdirigert til Jemen, og jeg håper virkelig at de fant en annen kandidat til Sør-Sudan.

Hvordan var det for deg å kaste deg rundt bare en uke før, for du hadde sikkert forberedt deg for å reise til Sør-Sudan?

Jeg har opplevd før at oppdragsland endres i siste liten. Sist var det fordi det var vanskelig å fly inn personell til prosjektlandet jeg skulle til, grunnet covid-19 pandemien. Så det var ingen ny opplevelse denne gangen. Det første jeg sa til MSF var at jeg er tilgjengelig fra den dagen til den dagen, og mellom disse to tidspunktene er det nesten det samme for meg hvor jeg jobber. Jeg drar dit det er mest behov for meg.

Du har vist veldig stor fleksibilitet i arbeidet ditt for Leger Uten Grenser.

Hvilke andre egenskaper bør man ha i denne jobben?

Man må selvfølgelig være åpensinnet – åpen for det man møter på – og være tålmodig i møte med det som ikke skjer eller det som skjer uventet. Man må for eksempel godta at restriksjoner kan føre til at man ikke kan reise dit man har lyst, eller at man ikke har tilgang til visse ting som man virkelig har behov for. Man må være åpen for andre kulturer, at folk håndterer hverandre annerledes, og at man har forskjellige verdier. Man må også være åpen for å ta beslutninger ut fra andre protokoller – når man skal fortsette en behandling eller stanse den.

Hva bør man vite før man reiser ut som anestesilege med MSF?

Først og fremst må man være bevisst på at prosjektene våre er i land utenfor Europa, Amerika og Norge. Og selv om vi ønsker å gjøre mer eller bedre, fortere eller mer presist, så kan man ofte ikke det, grunnet ressursmangel og omstendighetene. Det er veldig viktig å tilegne seg evnen til å akseptere ting som de er. Jeg vil ikke si at man ikke skal prøve å forbedre de små tingene, eller de store

tingene for den saks skyld. Men man må også kunne akseptere at det er ting man ikke kan forbedre, og være fornøyd med det lille gode man har kunnet bidra med. Som anestesilege trengs man mest i ustabile kontekster.

Hvordan er dine opplevelser når det kommer til sikkerhet i felt?

Jeg kan si at det er ... bank i bordet, jeg



Nyfødte barn på Maternité des Castors, Bangui, den Sentralafrikanske republikk.



Jordmor Carlen Mezendy Ndakala er fødselsromsveileder ved Leger Uten Grensers «Castor» fødeklinikk i Bangui, hovedstaden i Den sentralafrikanske republikk.



På operasjonsstua med kollegaer i Burundi.

har enda ikke opplevd usikre situasjoner, selv om det i både Burundi og CAR var borgerkrig og sammenstøt mellom væpnede grupper. Samtidig tar MSF sikkerheten på alvor. Vi vurderer situasjonen i detalj og sørger for at både internasjonalt ansatte og lokalt personell har det så trygt som mulig. Jeg opplever ofte at MSF har stor respekt i lokalsamfunnet. De er klar over at vi er der for å støtte dem, for å hjelpe dem. Selvfølgelig finnes det unntak, men som regel har det lokale folket vært respektfulle overfor oss. Jeg har alltid følt meg trygg, enn så lenge.

Hva betyr erfaringene fra felt for ditt arbeid og liv hjemme, er det noe du tar med deg tilbake til jobben din hjemme og hva får du ut av det mer personlig?

Jeg har sett pasienter i en tilstand som er helt utenkelig å se i høyinntektsland.

Jeg har også håndtert flere tilstander som er veldig sjeldne i Norge. Dersom det nå kommer en kvinne med uterusruptur, for eksempel, inn til operasjon i Norge, så vil jeg føle meg tryggere fordi jeg har sett det flere ganger før. Men heldigvis er det ikke så mange som har måttet gå gjennom det her. Ja, så særlig opplevelsen og erfaringen med det som sjeldent skjer i Norge, det gir meg mer trygghet i ulike situasjoner. Den begrensede tilgangen til avansert utstyr gjør også at man lærer seg noen triks for hvordan mer avansert utstyr kan erstattes med enklere ting. Litt sånn «McGyvering».

Hva jeg har fått ut av å jobbe i disse feltoppdragene, kan jeg ikke si med ord. Dette er virkelig noe jeg ønsket å gjøre. Jeg syns at det gir rn både profesjonell og personlig utvikling. Det er virkelig en vann-vinn-situasjon: Det er ikke bare vi som reiser og gir noe til disse landene

og prosjektene, vi får veldig mye tilbake og vokser av det.

Og du fortsetter å reise ut, du er på ditt fjerde oppdrag nå. Hvor lenge skal du være der?

To måneder.

Tror du at du kommer til å fortsette etter det også?

Jeg håper det sterkt. Jeg har planer for det i alle fall.

Akkurat nå har vi akutt behov for anesthesi- og intensivleger. Er det deg? Ta kontakt med oss: rekruttering@legerutengrenser.no



Elin Aakre

Overlege, Haukeland universitetssykehus, Bergen
Elin.kismul.aakre@helse-bergen.no

Pre-operativ kardial vurdering til ikke – kardial kirurgi hos eldre pasienter – hva er det vi mangler?

Preoperativ vurdering av kardial status før ikke-kardial kirurgi dreier seg i stor grad om å avdekke tilstander som disponerer for økt perioperativ risiko, slik at faren for kardiale komplikasjoner kan reduseres. En oversiktsartikkel¹ som summerer opp de europeiske², amerikanske³ og kanadiske⁴ retningslinjene for vurdering av kardiovaskulær risiko ved ikke-kardial kirurgi ble nylig publisert. I innlegget nedenfor går vi gjennom en kasuistikk med referanse til gjeldende retningslinjer for preoperativ kardial risikovurdering.

I kasuistikken møter vi en godt voksen kvinne med mange risikofaktorer for postoperative kardiale komplikasjoner. I kasuistikken «gjøres alt riktig» i forhold til retningslinjene men det er likevel grunn til å spørre om noe mangler i vurderingen av eldre pasienter. Kasuistikken er endret og anonymisert for å unngå gjenkjennelse.

Pasienten:

En 89 år gammel kvinne kommer til preoperativ vurdering for reseksjon av et adenokarsinom i rektum. Det er planlagt laparoskopisk rektumreseksjon med colostomi. Hun har gjennomgått NSTEMI og ACB-operasjon i 2017, hun har hjertesvikt, nyresvikt, hypotyreose og urinsyregikt. I journalen beskrives hun som «relativt sprek og oppegående», men har hjemmesykepleie 2 ganger daglig.

Risikovurdering:

«Major adverse cardiac event; MACE» er definert som hjertestans, hjerteinfarkt, hjertesvikt, arrytmi eller angina. Dersom man inkluderer slag omtales dette som «MACCE»; Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event.⁵

Det finnes flere risikoskårer i bruk, hvorav ASA skår er mest utbredt. En prospektiv studie fant at friske pasienter (ASA 1) hadde 0,1 % risiko for kardiale komplikasjoner og død, mot 18 % risk i ASA 4-gruppen. En enkel skår er Revised Cardiac Risk Index⁶ hvor man får 1 poeng for hver av følgende tilstander: iskemisk hjertesykdom, cerebrovaskulær sykdom, hjertesvikt, insulinavhengig diabetes, kronisk nyresvikt og høyrisiko kirurgi. En pasient som får 0 poeng har 0,4 % risiko for kardiale komplikasjoner. I følge Revised Cardiac Risk Index ville vår pasient ville fått 4 poeng (iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, kronisk nyresvikt og høyrisiko kirurgi), noe som tilsvarer minst 10% risiko for hjerterelaterte komplikasjoner og død.

Kirurgiske prosedyrer kan risikostratifiseres på bakgrunn av hvilke organ som involveres i inngrepet, og intraperitoneal kirurgi defineres som intermediær gruppe med 1-5 % risiko for kardiale komplikasjoner².

Allerede før vi har truffet pasienten fysisk kan vi, basert på journalopplysninger og skåringsalgoritmene, anta at hun har høy risiko, minst 10 %, for en kardial komplikasjon i forbindelse med det planlagte inngrepet.

Hun har en systolisk bilyd over hjertet. Du finner ingen tilgjengelig ekkokardiografi av nyere dato.

Pasienten kan ha uoppdaget klaffesykdom som kan medføre økt risiko og behov for invasiv overvåkning perioperativt. En studie fant høy risiko for perioperativt myokardinfarkt eller død hos pasienter med moderat til alvorlig aortastenose som gjennomgikk ikke-kardial kirurgi⁷. I oversiktsartikkelen¹

anbefales ekkokardiografi

-ved kjent moderat/alvorlig klaffesykdom dersom det ikke foreligger en slik undersøkelse innen siste år

-ved nyoppstått dyspne, angina, synkope eller alvorlige ødemer
I samtale med pasienten fremkommer det at hun oppfatter sin helse som god, men at hun er plaget av urinsyregikt og må derfor bruke rullestol når hun skal bevege seg lengre distanser. Hun har også litt problem med trappegang.

Siden hun har bilyd og belaster seg lite i dagliglivet ber du vakthavende kardiolog om å gjøre en bedside ekkokardiografi med tanke på aortastenose. Undersøkelsen avslører ingen åpenbare klaffefeil og EF er estimert til 65%.

Pasienten har problem med trappegang og klarer ikke å gå to etasjer i trapp. Dette tilsvarer en fysisk yteevne som er < 4 «metabolic equivalent tasks»; METS, og tilstanden er assosiert med dobbelt så stor risiko for perioperative komplikasjoner. Det kan være aktuelt å gjøre ytterligere testing av hjertets yteevne i slike situasjoner, men litteraturen divergerer. De europeiske retningslinjene anbefaler stresstesting, men det er uklart hva nytten er og noen anbefaler videre undersøkelser kun dersom resultatet av disse vil føre til endret behandling etterpå¹.

Oversiktsartikkelen anbefaler uansett medisinsk optimalisering og oppsummerer kunnskapsgrunnlaget for siste års forskning på medikamentell optimalisering. Vi ser derfor nærmere på pasientens medisiner:

Av relevante medikamenter tar pasienten metoprolol 25 mg x 1, simvastatin 20 mg x 1, apixaban 2,5 mg x 2.

Betablokkere:

Perioperativ risikoreduksjon ved bruk av betablokkere ble undersøkt i en stor studie hvor pasienter startet med metoprolol 100 mg 4 timer før kirurgi⁸. Man fant redusert forekomst av perioperativt infarkt, men dobbelt så stor risiko for slag sammenlignet med placebogruppen og retningslinjene enes om at betablokkerterapi ikke skal initieres før kirurgi, men kontinueres hos pasienter som allerede står på dette¹⁻⁴.

Statiner:

Når det gjelder statinbruk for å redusere risiko hos naive

brukere er resultater fra studier sprikende, men retningslinjene konkluderer med at man skal kontinuere hos pasienter som står på statiner²⁻⁴.

Antikoagulasjon:

Pasienten bruker apixaban 2,5 mg x 2 som profylakse mot tromboemboli ved non-valvulær atrieflimmer. «Bridging» med lavmolekylært heparin har vært diskutert, men studier har vist økt forekomst av blødning ved «bridging» for pasienter som bruker warfarin⁹ og bridging anbefales ikke, heller ikke for pasienter som bruker DOAK¹.

Så, basert på retningslinjene, får «vår» pasient betablokker og statin i faste doser preoperativt, og apixaban seponeres 2 døgn før kirurgi. Pasienten er nå «klarert» for inngrep og sendes hjem i påvente av planlagt inngrep.

Dag 3 før inngrep legges hun inn akutt etter mulig nærsynkope i sittende stilling i hjemmet. I følge sin niese har hun hatt gradvis redusert allmenntilstand siste tid, hun sover ikke om natten og har nå synkopert i sittende stilling. Pasienten selv husker ingenting av det aktuelle.

Pasienten utredes nå med tanke på cerebral eller kardial årsak til synkope. CT caput viser et mulig infarkt av eldre dato. Telemetri avslører sinusrytme og 1. gards AV-blokk. Ekkokardiografi viser en liten ventrikkel med små slagvolum, god åpning i aorta- og mitralklaff og EF på 60 %. Hjerztelegen skriver at pasienten bør være godt hydrert og normofrekvent i forbindelse med inngrepet.

Ortostatisk blodtrykkmåling forsøkes, men må avbrytes pga smerter i beina.

Pasienten antas å ha hatt et lite TIA-anfall, og klareres kardialt for inngrep. Hun settes på profylaktisk lavmolekylært heparin i påvente av kirurgi.

Kirurgi hos pasienter som tidligere har hatt slag er forbundet med større risiko for kardiale komplikasjoner, slag og død^{10,11}. En dansk studie av elektive pasienter med gjennomgått slag i anamnesen viste betydelig økt risiko for hjertekomplikasjoner (OR 14,23) eller død (OR 3,07) hos pasienter med slag siste 3 måneder¹⁰, og tilsvarende funn er gjort for slagpasienter som trenger akuttkirurgi¹¹. En retningslinje anbefaler at man

utsetter planlagt kirurgi i 3 måneder etter gjennomgått TIA/hjerneslag, men understreker at ved kreftkirurgi må fordeler og ulemper veies nøye¹².

Pasienten kommer til laparoskopisk rektumreseksjon 3 dager senere. Hun får innlagt invasiv blodtrykksmåling for innledning av narkose. Anestesi vedlikeholdes med Sevofluran og det gis pressor (Noradrenalin) for å opprettholde middelarteretrykk ≥ 65 mmHg. Inngrepet tar 5,5 timer, blødning er 100 ml. Hun overflyttes Postoperativ Seksjon hvor hun ligger til observasjon frem til neste morgen.

De senere år har det vært stort fokus på perioperativ blodtrykkskontroll. Flere store observasjonsstudier har vist en assosiasjon mellom intraoperativ hypotensjon, hjerteinfarkt, nyreskade og død^{13,14}. Det finnes foreløpig ingen retningslinjer for perioperative blodtrykksgrenser for eldre pasienter, men en konsensuserklæring anbefaler å holde systolisk blodtrykk > 100 og middelarteretrykk > 60 peroperativt¹⁵.

Det påfølgende postoperative forløpet er langtrukket. Hun er sliten, orker ikke å mobilisere så mye og har lite matlyst. På sjette postoperative dag utvikler pasienten kvalme, oppkast og lite produksjon på stomi og det gjøres CT thorax/abdomen. Undersøkelsen viser et stort hiatushernie og lett væskefylte tynntarmsslynger som oppfattes som postoperativ paralyse.

Påfølgende natt faller pasienten idet hun skal på toalettet og pådrar seg subtrochantær femurfraktur. Neste morgen opereres hun med margnagle i ukomplisert spinalanestesi.

Etter dette faller hun ytterligere. Hun har mye smerter generelt i kroppen, utvikler ileus, og mobilisering er vanskelig. Smerteteamet kobles inn. På dag 16 startes det med bredspektret antibiotika på grunn av mistenkt aspirasjonspneumoni. Hun faller deretter gradvis og dør 27 dager etter primæroperasjonen.

Hvorfor gikk dette galt? Vi hadde da fulgt retningslinjer? Har vi oversett noe?

Ved grundigere gjennomgang av hennes journal i etterkant kan man spekulere i om hun var mer skrøpelig enn vi hadde oppfattet. Det ble aldri gjort en grundig evaluering av funksjonsnivå, verken fysisk eller kognitivt. Hun er angitt som

«sprek og oppegående», men sykepleiernotater beskriver at hun vanligvis går med krykke innendørs, og med rullator eller rullestol utendørs. Hun hadde hjemmesykepleie to ganger daglig for hjelp med medisiner og fotstell. Hennes urinsyregikt var smertefull og plaget henne betydelig, og hun hadde nylig vært innlagt for vurdering av denne. Det er også beskrevet at hun hadde hatt flere tilfeller av nærsynkoper den senere tid, i forbindelse med mindre prosedyrer.

Vi får stadig mer kunnskap om betydning av skrøpeligheit for utfall etter kirurgiske inngrep og skrøpelige pasienter har økt risiko for komplikasjoner, forlenget sykehusopphold og død^{16, 17}. Eldre pasienter er mer komplekse enn yngre og en god vurdering av risiko bør gjøres bredere enn hva anestesileger tradisjonelt gjør. Amerikanske retningslinjer for preoperativ vurdering av eldre¹⁸ anbefaler å screene eldre med tanke på skrøpeligheit, og geriater bør være involvert i det perioperative forløpet¹⁹.

For anestesileger er vurdering av kardiovaskulær risiko sentral. Narkoseinnledning medfører endringer i hjerte/karsystemet og kjennskap til pasientens hjertefunksjon og struktur er svært viktig. Som nevnt finnes flere retningslinjer, men om du vil raskt oppdatere deg på dette feltet anbefales oversiktsartikkelen¹ som tidligere er omtalt.

Kasuistikken har vært diskutert på internt komplikasjonsmøte med gastrokirurger ved det aktuelle sykehuset. I etterpåkløkskap er vi enige om at inngrepet forkortet pasientens liv og at hun trolig ikke burde vært operert. Vurdering av eldre pasienter i forkant av stor kirurgi er kompleks og kan være utfordrende. Geriatrik evaluering bør bygges ut som en naturlig del av utredningen når avansert behandling overveies for de aller eldste, slik at man sikrer best behandling for hver enkelt pasient.

Referanser

1. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *Jama*. 2020;324(3):279-90.
2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*. 2014;35(35):2383-431.
3. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(22):e77-137.
4. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(1):17-32.
5. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):88-105.
6. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
7. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med*. 2004;116(1):8-13.
8. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47.
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):823-33.
10. Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Berger SM, Christiansen CB, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *Jama*. 2014;312(3):269-77.
11. Christiansen MN, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Sanders RD, Føge Jensen P, et al. Risks of Cardiovascular Adverse Events and Death in Patients with Previous Stroke Undergoing Emergency Noncardiac, Nonintracranial Surgery: The Importance of Operative Timing. *Anesthesiology*. 2017;127(1):9-19.
12. Mehdi Z, Birns J, Partridge J, Bhalla A, Dhese J. Perioperative management of adult patients with a history of stroke or transient ischaemic attack undergoing elective non-cardiac surgery. *Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(6):535-40.
13. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15.
14. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(1):79-91.
15. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74.
16. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2016;16(1):157.
17. Fagard K, Leonard S, Deschodt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, et al. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *Journal of geriatric oncology*. 2016;7(6):479-91.
18. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012;215(4):453-66.
19. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhese J, Foo I, Goodall J, et al. Peri-operative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2014;69 Suppl 1:81-98.



Hege Langli Ersdal

Anestesilege og Principal Investigator Safer Births
Forskningsleder for Simulering og Global Helse, Stavanger Universitetssykehus
Professor II, Universitet i Stavanger, hege.ersdal@safer.net

Nyfødt resuscitering - «Safer Births» studier endrer guidelines



Safer Births Research and Innovation project to save newborn lives worldwide www.saferbirths.com

Det er nylig publisert to store randomiserte kontrollerte kliniske studier relatert til nyfødt resuscitering. Begge er gjennomført i lav-resurs settinger, men har allikevel betydning for vår høy-resurs setting. Det er viktige bidrag fra Safer Births gruppen i begge studiene.

Safer Births startet som et innovasjon-forskning og utviklings prosjekt i 2012 for å 1) fremskaffe ny kunnskap om fødselsasfyksi, nyfødt transisjon og nyfødt resuscitering, 2) utvikle mer effektive metoder for simuleringbasert trening, og 3) utvikle bedre utstyr for monitorering og behandling av nyfødte. Hovedsamarbeidspartene er Stavanger Universitetssykehus, Lærdal Global Health, SAFER simuleringssenter, Universitetet i Stavanger og Haydom Lutheran Hospital i Tanzania. Les mer om

Safer Births her: www.saferbirths.com og <https://helse-stavanger.no/fag-og-forskning/forskning-i-helse-stavanger/forskningsgrupper/safer-births>

Safer Births prosjektet har blant annet utviklet en ny Upright maske/bag med eller uten en enkel PEEP ventil og en tørr-elektrode EKG hjerterate (NeoBeat) monitor (begge produsert av Laerdal Global Health). I en randomisert studie på Haydom testet vi ventilering av fullbårne asfyktiske nyfødte med Upright maske/bag med PEEP versus uten PEEP (1). Hypotesen var at hjerterate responsen ville være raskere hos de som ble ventilert med PEEP. Det viste seg at trente jordmødre (det er typisk jordmødre som resusciterer nyfødte i lav-resurs land) var i stand til å gi PEEP (median 4,7 millibar)



NeoBeat og Upright bag med PEEP ventil (Laerdal Global Health)

med den nye Upright baggen (uten ekstern flow). Men hjerteraten steg ikke raskere. Det var heller en motsatt trend med saktere hjerterate stigning i PEEP



Nyfødt Laryngmaske og maske
(foto Thorkild Tylleskär)

gruppen. Vi tror dette henger sammen med at PEEP gruppen fikk et signifikant lavere tidalvolum enn kontroll gruppen uten PEEP (4,9 versus 6,3 ml/kg). Andre

Safer Births observasjonsstudier har nemlig vist en sammenheng mellom tidalvolum, økning og/eller stabilisering av hjerterate og prognose for barnet. Et tidalvolum på rundt 9 ml/kg (under maske/bag ventilering) gir den raskeste økningen i hjerterate (2), og en rask økning i hjerterate er forbundet med lavere 24-timers dødelighet (3). Pauser i ventilering som forårsaker synkende hjerterate (til < 100/minutt) er forbundet med økt dødelighet. Det er meget viktig med adekvate tidalvolum under nyfødt resuscitering, og våre funn støtter derfor ikke rutine bruk av PEEP under ventilering av fullbårne nyfødte med asfyksi.

I desember 2020 ble det publisert en

flott studie i N Eng J Med hvor bruk av laryngmaske (iGel) var randomisert mot standard nyfødt maske/bag (Laerdal Medical) under nyfødt resuscitering - gjennomført av jordmødre på et stort sykehus i Kampala, Uganda (4). Det var ingen forskjell i dødelighet eller hjerneskade mellom de to gruppene, men heller ingen forskjell i bivirkninger som oppkast eller laryngspasme. Denne studien viser at laryngmaske kan være et trygt alternativ dersom vi strever med luftveishåndtering av nyfødte - også for trente ikke-anestesileger.

De siste 5-10 årene har Safer Births gruppen publisert flere analyser basert på kliniske observasjonsstudier med mange inkluderte resusciteringer. Vi har blant annet vist at risikoen for 24-timers død eller sykkelighet stiger med 16% for hver 30 sekunders forsinkelse i oppstart ventilering etter fødsel. Dette er riktignok i en lav-resurs setting med minimal behandling post-resuscitering, men det sier noe om organskaden ved forlenget apné (5).

I fosterlivet foregår respirasjonen som kjent i placenta. Ved behov for nyfødt resuscitering må funksjonell residual kapasitet/lungevolum etableres - væske presses ut, og alveolene åpnes for første gang. Våre analyser tyder på at det kan være fordelaktig med noe høyere inflasjonstrykk initialt (enn det som har vært anbefalingene) for å gjennomføre denne transisjonen (6).

Basert på kombinasjonen av bl.a ekspirert CO₂ målinger og hjerterate har vi funnet at den mest optimale ventilasjonsfrekvens ser ut til å ligge på rundt 30 per minutt (7) og at ekspirert CO₂ (under maske/bag ventilering) faktisk



Nyfødt resuscitering på Stavanger
Universitetssykehus (godkjent for
publikasjon)

er en raskere og sterkere prediktor for 24-timers utfall enn hjerteraten (8).

Det pågår Safer Births studier på 2 sykehus i Norge (Stavanger Universitetssykehus og Sykehuset Østfold Kalnes), samt 31 sykehus i Tanzania. Vi regner med å fremskaffe ny viktig kunnskap om den intrauterine asfyksiprosessen, nyfødt transisjonen og nyfødt resuscitering, samt nye strategier for simuleringsbasert læring som del av kontinuerlig kvalitetsforbedring, i løpet av de neste årene.

- Holte K, Ersdal HL, Eilevstjønn J, Gomo Ø, Klingenberg C, Thallinger M, Linde JE, Stigum H, Yeconia A, Kidanto H, Størdal K. Positive End-Expiratory Pressure in Newborn Resuscitation Around Term: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2020;146: e20200494
- Linde J, Schulz J, Perlman JM, Øymar K, Blacy L, Kidanto H, Ersdal HL. The relation between given volume and heart rate during newborn resuscitation. *Resuscitation* 2017;117:80-86
- Linde J, Perlman J, Øymar K, Schultz J, Eilevstjønn J, Thallinger M, Kusulla S, Kidanto H, Ersdal H. Predictors of 24-hour outcome in newborns needing positive pressure ventilation at birth in a low-resource setting. *Resuscitation* 2018;129:1-5
- Pejovic NJ, Höök SM, Byamugisha J, Alfvén T, Lubulwa C, Cavallin F, Nankunda J, Ersdal H, Blennow M, Trevisanuto D, Tylleskär T. Laryngeal mask airway in neonatal resuscitation: the NeoSupra trial. *N Engl J Med* 2020;383:2138-47
- Ersdal HL, Mduma E, Svensen E, Perlman JM. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries. *Resuscitation* 2012;83:869-73
- Ersdal HL, Eilevstjønn J, Perlman J, Gomo Ø, Moshiro R, Mdoe P, Kidanto H, Hooper S, Linde JE. Establishment of functional residual capacity at birth; observational study of 821 neonatal resuscitations. *Resuscitation* 2020;153:71-78
- Holte K, Ersdal H, Eilevstjønn J, Thallinger M, Linde J, Klingenberg C, Holst R, Bayo S, Kidanto H, Størdal K. Predictors for expired carbon dioxide in neonatal bag-mask ventilation. *BMJ Paediatrics Open* 2019;3:e000544
- Holte K, Ersdal H, Klingenberg C, Eilevstjønn J, Stigum H, Jatosh S, Kidanto H, Størdal K. Expired Carbon Dioxide during Newborn Resuscitation as Predictor of Outcome. *Resuscitation* 2021, in press



ER DU ANESTESI- ELLER INTENSIVLEGE?

Akkurat nå har vi akutt behov for personell i flere av våre covid-19-prosjekter. Vi trenger deg som er:

- anestesilege
- intensivlege med minst ett års erfaring fra intensivavdeling

Les mer på legerutengrenser.no/jobb-for-oss, og ta direkte kontakt på epost til: rekruttering@legerutengrenser.no



upartisk // nøytral // uavhengig

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



Cyanokit

SERB

Antidot.

VO3A B33 (Hydroksokobalamin, Vitamin B12)

PULVER TIL INFUSJONSÆSKE, oppløsning 5 g:

Hvert hetteglass inneh.: Hydroksokobalamin 5 g, saltsyre.

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 spedbar 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 infusionsraten for 2. dose variere fra 15 minutter (for svært ustabile pasienter) til 2 timer. **Voksne:** 5 g. **Barn:** Fra spedbar til ungdom er 2. dose 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g. **Maks. dose:** Voksne: 10 g. Barn: Fra spedbar til ungdom er høyst 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 rekonstrueres med 200 ml væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning er anbefalt), og medfølgende steril overføringskanyler skal brukes. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller 5% glukosebrukes. 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 rekonstruerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at partikler ikke sees. Det medfølgende intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesiafilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstruerte 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 forenget eksponering for natriumnitroprussid. Brannskader, traume eller eksponering for andre giftige substanser kan forverre det kliniske bildet. For 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-risikounderrettelse, 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 blodtrykkstigning 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. 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.

SERB SA – Avenue Louise 480, 1050 Brussels, Belgium – www.serb.eu

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. **Amning:** Kan utskilles i morsmelk. Siden hydroksokobalamin brukes i potensielt livstruende situasjoner er amming ingen kontraindikasjon. Vis informasjon om graviditet fra Norsk legemiddelhandbok.

Bivirkninger

Ukjent frekvens: Blod/hymfe: 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 rødming av hud og slimhinner 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. Nevrologiske: Hukommelsessvikt, svimmelhet. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose, nedsatt nyrefunksjon, kalsiumoksalatkrystaller i urin. Kromaturløselighet: Alle vil få rødming av urinen som er nokså markert i 3 dager etter administrering. Fargen i urinen kan vedvare ≤ 35 dager. Psykiske: Rastløshet. Øye: Hevelse, iritasjon, rødhet. Øvrige: Hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet, perifere ødemer, allergiske reaksjoner inkl. angionevrotisk ødem, hudutslett, urticaria og kløe.

Overdosering/Forgiftning

Doser opp til 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 utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer

ved vanlig transport (15 dager utsatt for temperatur fra 5-40°C), transport i eriknen (4 dager utsatt for

temperatur fra 5-60°C) og frysing/opptining (15 dager eksponert for temperatur 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 legemiddel 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, natriumfentanyl, propofol og tiopental. Kjemisk inkompatibilitet er observert med natriumsulfat, natriumnitritt og askorbinsyre. Disse legemidlene må derfor ikke gis samtidig gjennom samme intravenøse inngang som hydroksokobalamin. Dersom blodprodukter (heller, 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 INFUSJONSÆSKE, 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 stnad, se HELFO.

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

³ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

Serb Nordic & Baltic
 Cathrin Wall
 c.wall@serb.eu | Tlf. +47 97654133

