



NAForum



35-3
2022

En alvorlig nestenulykke
Lærerik hendelse: Operasjon av insulinom
Nasalt nalokson mot overdose – del 2

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}

Referenser

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.

Finn ut mer på thermoscientific.com/phadia

For mere informasjon: tlf 70 23 33 06, info-dk.idd@thermofisher.com

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 090920.1.AL.EU23.NO.v1.20

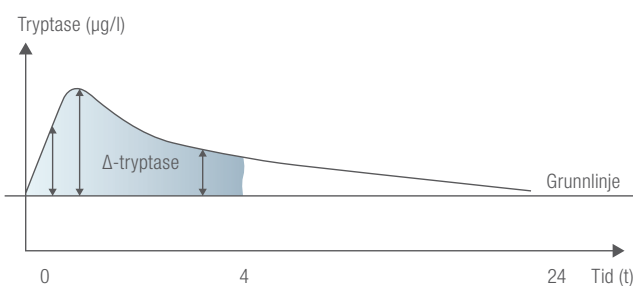
Tryptase (hva og når)

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



ThermoFisher
SCIENTIFIC



NAForum

Tidsskrift for Norsk anestesilogisk 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 forfatterens egen regning. Kopiering av artikler kan tillates etter kontakt med ansvarlig redaktør og oppgivelse av kilde.

STYRETS SAMMENSETNING

Leder	Jon Henrik Laake Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet leder@nafweb.no
Nestleder	Randi Marie Mohus St. Olavs Hospital nestleder@nafweb.no Styrets kontakt overfor Anestesiutvalget
Kasserer	Eirik Nydal Adolfsen Haukeland universitetssykehus kasserer@nafweb.no Styrets kontakt overfor Smerteutvalget
Sekretær	Kaj Fredrik Johansen St. Olavs Hospital sekretar@nafweb.no Styrets kontakt overfor Akuttutvalget
Medlemssekretær	Vegard Tørå Dokka Sørlandet sykehus, Arendal medlem@nafweb.no
Høstmøtesekretær	Oda Uhlin Husebekk HMR Ålesund/UNN hostmote@nafweb.no
Styremedlem	Kirsten Brun Kjelstrup styremedlem@nafweb.no Styrets kontakt overfor Intensivutvalget

Design/layout
Apriil Media
www.apriil.no

Annonser
Apriil Media
www.apriil.no
media@apriil.no

Forsidefoto
Streetart fra Bergen
Foto: Anne Berit Guttormsen

NAForum på internett
www.nafweb.no

INNHold

NAForum, Vol 35; 2022, nr. 3

35-3
2022

- 4 Lederen har ordet
Jon Henrik Laake
- 6 Redaktøren har ordet
Anne Berit Guttormsen
- 7 Styrets hjørne
Kirsten Kjelstrup
- 8 Alternativt innstikk for
sentralvenøst kateter
Tore Reikvam

- 10 Referat (og sakliste) Årsmøte NAF 2022
- 12 COVID-19 og de eldste intensivpasientene
Hans Flaatten

- 14 En alvorlig nestenulykke
Øyvind Helland

- 16 Lærerek hendelse: Operasjon av insulinom og
«uforklarlige» blodsuktermålinger
Hilde Vigdis Larsen

- 22 Phd-avhandling: Substance abuse, clinical characteristics and
mortality in a mixed intensive care-population in Oslo: a one-year
cross sectional study
Karen Synnøve Hunting Tollisen

- 24 Phd-avhandling: End-of-life care: Patients' preferences and
relatives' experiences, with focus on communication and
advance care planning
Nina Elisabeth Hjort

- 26 Myten om at overtrykksventilasjon dreper pasienter med
alvorlig pulmonal hypertensjon
Jinyang Yu

- 28 Legebil 626 i Vestre Viken – en presentasjon
Åke Erling L. Andresen og Magnus V. Lauritzen

- 30 Nasalt nalokson mot overdose: Veien videre mot et
kommersielt produkt - del 2 av nesepprayhistorien
Ola Dale



nafweb.no

NR 2 2022

Bli medlem i NAF

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



Jon Henrik Laake
Leder Norsk anestesilogisk forening
leder@nafweb.no

Lederen har ordet

NAF trenger en ny leder!

Om ett år er det høstmøte i Bergen. Da er det også valg på nytt styre i Norsk anestesilogisk forening, og jeg har tenkt å gi meg som leder. Styret og valgkomiteen er orientert. Dersom du har forslag til kandidater, eller ønsker å stille selv, er adressen til valgkomiteens leder Camilla.Christin.Brathen@sykehuset-innlandet.no.

Det er ikke likegyldig hvem som er leder av en forening med 1600 meningssterke kollegaer. Å synliggjøre hva anestesileger bidrar med i norsk helsetjeneste er et viktig arbeid, og de siste årenes begivenheter har gjort det naturlig å fronte NAF som fagmedisinsk forening. Men ikke alle har vært like begeistret; da regjeringen presenterte de såkalte «nødrespiratorene» tidlig i pandemien, var NAF og våre kollegaer i Norsk sykepleierforbund raskt ute og påpekte at dette ikke var redskap som kunne benyttes til å behandle pandemi-pasienter.(1) Men mens sykepleierne sluttet lojalt opp om foreningens ledelse, ble NAFs styre utsatt for kraftig kritikk fra enkelte fremtredende medlemmer.(2) Nesten alle andre forholdt seg tause, i hvert fall offentlig. Slik bidro noen få medlemmer til å svekke styrets faglige troverdighet.

Da vi fikk de første vaksinene mot SARS-CoV₂ kom var det imidlertid ingen sure miner blant kollegene når NAF insisterte på at helsepersonell i frontlinjen måtte prioriteres i vaksinekøen. Her var det moderforeningen vår som sviktet, med Presidentens begeistrede tilrop til «etikuttvalgets» prioriteringsrekkefølge som plasserte oss på 2. plass, stikk i strid med WHO's anbefalinger.(3)

Det har vært god tilslutning til NAFs gjentatte budskap om at vi har for liten intensivkapasitet, men budskapet har blitt møtt med motbør og feilinformasjon fra våre arbeidsgivere og fra myndighetshold. Når slikt skjer er foreningens faglige troverdighet helt avgjørende for at vårt budskap skal nå fram. (4, 5)

«Tordenskjolds soldater» er et uttrykk som beskriver hvordan en liten gruppe individer som påtar seg flere oppgaver samtidig, kan fremstå med kraft og overbevisning. Det er en god beskrivelse av våre tillitsvalgte. Med 1600 medlemmer skulle man tro det var enkelt å fylle komiteer og utvalg, slik at vi kunne stå fram i samlet flokk med en felles agenda. Men vi har nok lett for å tenke at når én kollega har uttrykt seg godt og tydelig i en viktig sak, er det meste sagt. At kjøttvekta betyr noe i politikk og samfunnsliv, synes leger å være totalt uvitende om.

Pandemien har vist hele Norge hvor viktige anestesileger er ved kriser og katastrofer og det har vært en takknemlig oppgave å representere NAFs medlemmer når resultatene av pandemihåndteringen har stått på agendaen. (6, 7) God pasientbehandling og godt samarbeid mellom kollegaer som finner praktiske løsninger i en utfordrende tid, enten det er i egen avdeling eller på

tvers av ulike sykehus og prehospitale tjenester, er det som sveiser oss sammen. Denne evnen til å la seg begeistre av hverdagens utfordringer er det jeg forbinder med norske anestesileger.

En kommende leder vil lett finne inspirasjon i medlemmenes faglige engasjement. Hvorvidt hun eller han evner å kanalisere dette engasjementet i retning foreningens aktiviteter er den store utfordringen for en ny leder og et nytt styre.

Referanser:

1. Dybwik K og Laake JH. Derfor er regjeringens nødrespirator ubrukelig. Dagens Næringsliv. 3. april 2020.
2. Nordseth T, Asak H, Strømskag KE, Gissvold SE, Gilbert M. Lite konstruktiv håndtering av nødrespirator-prosjektet fra NAF-styret. NAFForum Vol 33; 2020, nr 2, s.14.
3. Laake JH, Hansen M, Mo S, Bråthen CC, Adolfsen E, Øverland G. Etikkekspert på villspor. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 118. <https://tidsskriftet.no/2020/11/debatt/etikkekspert-pa-villspor>
4. Langved Å. Sykehusleger sabler ned helseministerens korona-nødplan: – Jeg kan love deg at det ikke vil fungere. Dagens Næringsliv. 10. februar 2021.
5. Laake JH. Vi har hverken 1200, 925 eller 647 intensivsenger i Norge. Vi har drøyt 250. Aftenposten 18 januar 2022.
6. Brækhus LA. Skandinaver bør være stolte av å ha funnet opp intensivmedisin. Dagens Medisin 11. juni 2022.
7. Laake JH, Buanes EA, Småstuen MC, Kvåle R, Olsen BF, Rustøen T, Strand K, Sørensen V, Hofsvang K. Characteristics, management and survival of ICU patients with coronavirus disease-19 in Norway, March-June 2020. A prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 May;65(5):618-628.



DEN NORSKE
LEGEFORENING

Ta i bruk
bankavtalen

Trygghet over tid

Legeforeningen har på vegne av alle medlemmene forhandlet frem en god bankavtale, som sikrer deg et godt tilbud i årene fremover. Du får blant annet svært gode betingelser på lån og sparing, rabatt på kundeprogram og tilgang til eget VIP kundesenter.

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

Les mer på danskebank.no/legeforeningen

Danske Bank



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

Redaktøren har ordet

«Jeg strøk på eksamen i noen fag, men vennen min sto i alle, og nå er han ingeniør i Microsoft, jeg er eieren av Microsoft.»

Bill Gates (1955-)

I dag har jeg valgt et sitat om eksamen. Hvorfor, jo jeg har møtt de nye studentene som startet på medisin og odontologi ved Det medisinske fakultet i Bergen. Jeg spurte hva er du mest redd for nå når du har begynt å studere? Veldig mange svarte EKSAMEN. Hvordan kan en lære for livet når du er livredd for eksamen?

Det er strålende sol i Bergen i dag. Humøret er på topp og det er «NAForumtime». I seg selv er deadline for NAForum litt stressende. Jeg kommer ned på beina nesten hver eneste gang, men med litt mer hjelp fra noen av dere kan kvaliteten på NAForum heve seg mange hakk. Jeg har vært redaktør siden 2008 og det har vært gøy, men også nokså utfordrende. Forumet har jevnt og trutt kommet ut 4 ganger pr.år, noen nummer har vært veldig bra, noen mindre bra, avhengig av hvor god tid redaktøren har hatt til å sette sammen bladet.

Jeg trenger en redaksjon og innen et tidsrom på ett års tid trenger NAForum en ny progressiv redaktør. Ta kontakt med meg.

I høst har jeg vært så heldig at jeg ble tatt bilde av som en av 100 i utstillingen til den prisbelønte fotografen Ronny Østnes «Kvinner av byen – 100 portretter». Disse bildene har hengt snart en måned i Grieghallen nå. Fotografens mål har vært å portrettere engasjement i Bergen by. Økonomisk støtte har han fått fra Grieg Foundation. Målet hans var å lage en festutstilling for å løfte fram de som vanligvis ikke får det samme scenelyset, men som likevel er avgjørende for å holde hjulene i gang. Han ønsket også å hylle de som våger å ta ansvar og å gå foran. På veggen henger alle i samme høyde, noen er kjente fjes, andre er ukjente, men allikevel viktige.

I dette nummeret kan du lese om feilmontert Lærdalsbag, insulinom, pulmonal hypertensjon, et par phd sammendrag, og invitasjon til SSAI sitt 2 årige kurs i perioperativ medisin.

Jeg vil også oppfordre dere til å lese professor emeritus Ola Dale sin artikkel om hvordan Naloxon neseppray ble utviklet. Dette er artikkel to i en serie på tre.

NAForum nr 4 2022 er under planlegging – ser fram mot ditt innlegg.

AB



Kirsten Kjelstrup
Styremedlem

Styrets hjørne

Fra tid til annen kan det være greit å minne seg selv om hva som er oppdraget. NAF-styret holder fokus på oppgaver som er helt i tråd med foreningens formål:

- a) arbeide for at norsk anestesilogi holder høy faglig og etisk standard.
- b) arbeide for at anesthesiologi (anestesi, intensivmedisin, smertebehandling, akuttmedisin) sikres høy kvalitet innen det medisinske studium og i legers videre- og etterutdanning.
- c) ivareta medlemmenes interesser i fag og arbeidsforhold.
- d) samarbeide internasjonalt med foreninger med samme formål.

Revidert Norsk Standard for Anestesi

I skrivende stund er høringsfristen for det reviderte forslaget til Norsk standard for anestesi, NSA, utløpt. NSA er et dokument som ikke har juridisk gyldighet, men likevel brukes som normen for god praksis i rettslig sammenheng. Det er derfor god grunn til at anesthesiologier i klinisk virksomhet og deres arbeidsgivere skal kjenne til, og stå inne for, standarden.

Svein Arne Monsen har ledet arbeidsgruppen som står bak forslaget til ny NSA som nå ligger på bordet. På NAFs årsmøte under SSAI-konferansen i Oslo presenterte han de viktigste endringene. Arbeidsgruppen har lagt stor vekt på å beholde dokumentet i en praktisk og kortfattet form. De presiserer at de enkelte punktene ikke må tas ut av sin sammenheng, og at dokumentet skal betraktes som en helhet. Arbeidsgruppen sier også at kravene ment som en veiledning til å sikre faglig forsvarlighet i virksomheten, ikke som absolutte krav.

De vesentligste revisjonene fra arbeidsgruppen handler om bruk av tvang, miljøhensyn og om å benytte anestesilogisk kompetanse ved anskaffelser og beredskapsplaner for sykehusene. Ansvar for kvalitet legges helt tydelig på systemnivå. På NAFs årsmøte i Oslo fikk styret en forsmak på hva kritikken i hørings svarene vil dreie seg om. Vi forventer spesielt diskusjon om de foreslåtte ambisjonene til barneanestesilogisk kompetanse og utrykningstid for anestesileger på vakt. Økte krav til forsvarlighet og beredskap vil nødvendigvis utfordre helsepolitiske prioriteringer.

For at overgangen mellom nye og gamle anbefalinger ikke skal trekke ut i tid og skape forvirring, er det foreslått et ekstraordinært møte i løpet av høsten som skal vedta ny Norsk standard for anestesi.

Norsk standard for intensivmedisin?

Mens vi reviderer en utgave av Norsk standard for anestesi, konstaterer vi at det fremdeles mangler en Norsk standard for intensivmedisin. Det finnes heller ikke noen nasjonal veileder i intensivmedisin, selv om NAF-medlemmer har lagt ned mye arbeid i å lage begge deler.

Det har nok flere forklaringer, men en av dem er at intensivmedisinen er stridens eple på mange norske sykehus for tiden.

Norske anestesileger er fellesnevneren for intensivbehandling på små og store sykehus i hele landet. Vi har kunnskap og vaktordninger som gjør oss egnet til å gi organstøttende behandling i en dynamisk sykdomsutvikling. Intensivmedisinen utgjør vår «tykkeste» søyle i spesialistutdanningen, med om lag 40 % av læringsmålene.

NAF-styret mener at intensivmedisin er en integrert del av anesthesiologien. I en norsk sykehusgeografi, der intensivbehandling må starte flere timer før pasienten kommer til riktig behandlingsnivå, vil det vært uklokt å skille intensivmedisinen fra anestesifaget. Anestesiologen har en naturlig plass rundt alle bord der intensivmedisinen skal diskuteres, og NAF-styret vil fortsette å invitere seg selv til bordet.

Utdanning og etterutdanning for spesialister

NAF-styret registrerer med bekymring økt tendens til at legenes fordypningstid går med til opplæring i nye IKT-verktøy, som verken sparer tid eller letter arbeidet. Det er også mange foretak som merker press på å levere sorte tall i regnskapet og forsøker å kutte kostnadene. Dessverre er det ofte kurs og etterutdanning som blir salderingsposten. For eksempel var det flere som måtte melde avbud til SSAI-konferansen i juni, og det er snakkes om å innføre et tak på hvor mange ganger en LIS får delta på Høstmøtet. På sikt blir slik prioritering en dyr risikosport, og vi i NAF vil motvirke denne utviklingen.



Tore Reikvam

Overlege, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
tore.reikvam@helse-bergen.no

Alternativt innstikk for sentralvenøst kateter

Det er hovedsakelig tre sentrale vener som blir brukt når man skal legge sentralvenøse kateter; vena jugularis interna, vena subclavia og vena femoralis. De to første er de mest brukte, mens femoralis blir hovedsakelig brukt når de sentrale venene på overkroppen ikke er tilgjengelige eller ved ulike typer koagulasjonforstyrrelser, der man ønsker å stikke en plass man lett kan komprimere venen. For veneporier og Hickman kateter er det hovedsakelig kun jugularis og subclavia som er aktuelle. Oftest blir dette gjort enten med ett innstikk på hals i jugularis, eller under kragebeinet med et infraklavikulært innstikk i subclavia.

De siste årene har det kommet flere artikler som har satt fokus på et gammelt innstikk, som har fått en ny renessanse med inntoget av ultralydveiledet kanylering, det supraklavikulære innstikket i vena subclavia.

Vena subclavia kanylering via supraklavikulært innstikk ble første gang beskrevet i 1965 av Yoffa (1). Innstikket baserte seg på landemerketeknikk ved å stikke i den supraklavikulære fossa ved vinkelen der musculus sternocleidomastoideus fester seg til clavícula. Selv om ingen studier har vist økte komplikasjoner i form av arterie punksjon eller pneumothorax i

forhold til det infraklavikulære innstikket, er metoden lite brukt, og det infraklavikulære innstikket er i all hovedsak blitt brukt ved kanylering av vena subclavia. De siste 30 årene har ultralyd gjort sitt inntog ved kanylering av store vener, og mange anbefaler dette som standard grunna økt pasientsikkerhet (2, 3).

Ved mer bruk av ultralyd har det supraklavikulære innstikket blitt oppdaget på nytt, og de siste årene er det kommet flere artikler og studier som fremhever fordelene med dette innstikket i mange situasjoner (4-6). Den letteste metoden å lokalisere

vena subclavia er å følge vena jugularis interna med ultralydproben ned til den supraklavikulære fossa. Her vil man da ofte se møtepunktet for jugularis interna og subclavia der de danner vena brachiocephalica. Ved å tilte proben anteriort vil man da få et lengdesnitt av vena subclavia bilde. Arteria subclavia ligger like posteriort for venen og er man i tvil, kan man bruke fargedoppler for å bekrefte at det er venen som er i bildet. Grunnet den nære beliggenheten til arterien kan man av og til også se pulsering i venen, men disse er som regel ikke like tydelige som i arterien. Venen går i overkant av pleura, og man vil se at den forsvinner ned langs pleura mot hjertet. Selve innstikket blir gjort rett ved den laterale kortsiden av ultralydproben slik at man får ett in-plane bilde av nål og kar. Det er viktig at man har god kontroll på nålespiss for å unngå å stikke gjennom pleura. Ved å stikke i en vinkel mellom 30 – 45 grader vil nålen somregel være tangentielt med pleura, og man reduserer risikoen for å treffe pleura betydelig. Ved å treffe venen i denne vinkelen får man også ofte mulighet til se at nålen er inne i karet og dermed bekrefte treff visuelt i tillegg til blodsvar ved aspirasjon (fig. 1). For mer inngående beskrivelse av teknikken anbefales artiklene i referanselisten, samt at det ligger flere gode videoer på YouTube som forklarer metoden på en god måte.

Innstikket er veldig godt egnet ved anleggelse av tunnelerte kateter som veneporier og Hickman-kateter. Det at innstikket blir lenger nede enn ved ett jugularis innstikk, gjør at vinkelen for kateteret i overgangen mellom innstikket og der «tunnelen» kommer opp blir bedre (fig. 2). Dette fører til bedre pasient tilfredshet da mange kan føle ubehag av det tunnelerte kateeret under huden på halsen.

Ved anleggelse av kateter på venstre side får man ofte et rettere forløp da vena subclavia har et mer rett forløp inn i vena brachiocephalica enn det jugularis interna på venstre side har. Dette gjør innføring av guidewire og peel-away introduser lettere, og dermed mindre risiko for at kateteret blir plassert feil.

Hos intensivpasienter der vena jugularis er vanskelig tilgjengelig, eller ved bytte av kateter grunnet mistanke om infeksjon der det er behov for flere kateter, er innstikket egnet. Et eksempel på dette er intensivpasienter med trakeostomi der trakeostomikanylen og festeanordningen kan vanskelig gjøre innstikk i vena jugularis. Vena subclavia kollaborerer heller ikke like lett som vena jugularis, noe som gjør innstikket egnet hos pasienter som ikke kan ligge flatt/trendelenburg, f.eks. ved hodeskader eller grunnet dårlig lungefunksjon. Hos pasienter med nakkeskade kan innstikket også være godt egnet da man slipper å manipulere nakken for å få tilgang til venen.

Alle pasienter er ulike, og det finnes nok ikke en metode for sentral venøs kanylering som er ideell i enhver situasjon og uten risiko. Ved å beherske flere metoder har man flere verktøy for å løse ulike problemstillinger. For anestesileger som legger sentral venøsekateter ofte, og kanskje da spesielt tunnelerte kateter, som Hickman, og veneporier, kan den ultralydveilede supraklavikulære metoden være til stor hjelp i mange situasjoner. Med litt erfaring vil kanskje metoden bli den foretrukne metoden for mange.

Litteratur:

1. Yoffa D. Supraclavicular subclavian venepuncture and catheterisation. *Lancet*. 1965;2(7413):614-7.
2. Wu SY, Ling Q, Cao LH, Wang J, Xu MX, Zeng WA. Real-time two-dimensional ultrasound guidance for central venous cannulation: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;118(2):361-75.
3. Schmidt GA, Maizel J, Slama M. Ultrasound-guided central venous access: what's new? *Intensive Care Med*. 2015;41(4):705-7.
4. Aydin T, Balaban O, Turgut M, Tokur ME, Musmul A. A Novel Method for Ultrasound-Guided Central Catheter Placement-Supraclavicular Brachiocephalic Vein Catheterization Versus Jugular Catheterization: A Prospective Randomized Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(4):998-1006.
5. Kim YJ, Ma S, Yoon HK, Lee HC, Park HP, Oh H. Supraclavicular versus infraclavicular approach for ultrasound-guided right subclavian venous catheterisation: a randomised controlled non-inferiority trial. *Anaesthesia*. 2022;77(1):59-65.
6. Yu Z, Sun X, Bai X, Ding W, Wang W, Xu L, et al. Perioperative and Postoperative Complications of Supraclavicular, Ultrasound-Guided, Totally Implantable Venous Access Port via the Brachiocephalic Vein in Adult Patients: A Retrospective Multicentre Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:137-44.

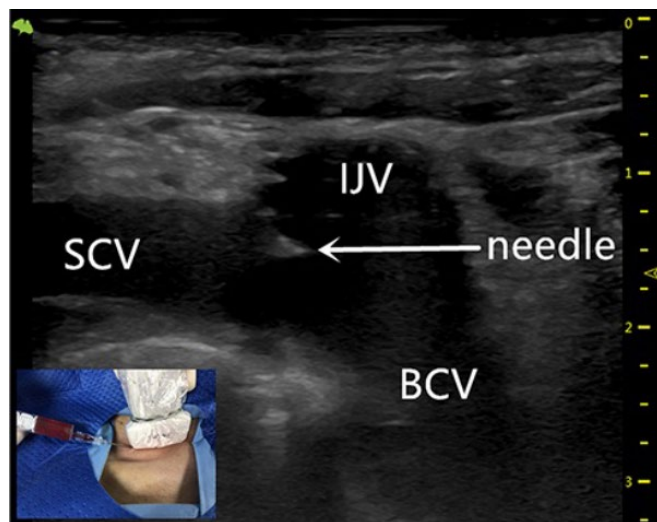


Fig. 1 Yu et al. (6)

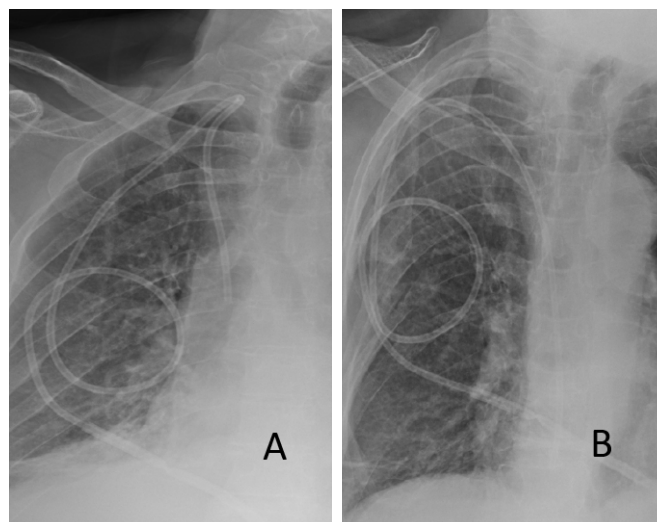


Fig. 2. Pasient med tunnelert kateter med innstikk i jugularis (A) som måtte byttes der man valgte et supraklavikulært innstikk (B).

Referat (og saksliste) Årsmøte NAF 2022

8. juni 2022

2022-1	Åpning. Godkjenning av innkalling og saksliste: - ved styreleder Jon Henrik Laake	Laake
2022-2	Valg av ordstyrer: Kjersti Bergjord	-
2022-3	Valg av referent: Oda Uhlin Husebekk	-
2022-4	Valg av kontrollør	-
2022-5	Årsmeldinger fra utvalgene: Styret NAF Anestesiutvalget Intensivutvalget Akuttutvalget Smerteutvalget Utvalg for pasientsikkerhet og kvalitet Forskningsutvalget Spesialistkomiteen SSAI UEMS NafWeb NaForum Institutt til fremme av anestesiologisk forskning FUNAF NYA - Alle årsmeldinger gjennomgått og godkjent.	-
2022-6	Økonomi og forslag til budsjett: - ved kasserer Adolfsen Resultatregnskap med overskudd grunnet lav aktivitet under coronapandemien. Generelt god økonomi med totalt ca 3 millioner på konto. Styret foreslår at årsmøtefastsatt kontingent reduseres fra 150 kr per medlem til 100 kr per medlem. Dette vedtas uten innvendinger. Det kommer forslag om å opprettholde støtten på 25.000 kr til vårmøte, årets resultat blir derfor – 9000 kr. Dette vedtas uten innvendinger. Budsjettet godtas med de endringene som er foreslått.	Adolfsen

2022-7	Forslag til kontingent: Redusert til 100 kr/år/medlem	-
2022-8	Saker fra styret: Forslag om endring av vedtektenes § 5.4 vedr Utvalg: - Det stemmes over to forslag, flertallet vedtar at ordlyden skal være som følger: «som hovedregel skal et medlem sitte i samme utvalg i maksimalt 6 år sammenhengende». Orientering om revisjon av «Norsk standard for anestesi» - Arbeidsgruppen for NSA kan gjerne kontaktes frem til høringsfristen. Det blir også foreslått et ekstraordinært møte etter sommeren slik at ny standard kan vedtas ila høsten 2022. Det presiseres at dokumentet må leses i sin helhet. Blant de viktigste revisjonene er bruk av tvang, miljøhensyn, betydning av anestesipersonell når det gjelder anskaffelse av utstyr og anbuds-henting. Betydningen av anestesikompetanse i virksomhetens beredskapsplan, vurdering av skrøpeligheit til pasienter over 65 år. Punktene som er oppe til diskusjon er bl.a. utrykningstiden til bakvakt anestesi som nå er foreslått til å være 10 minutter (dette vil i praksis bety tilstedevakt for mange), barneanestesi med krav til spesialisert kompetanse. Arbeidsgruppen presiserer at krav ikke er absolutte, men ment som kvalitetssikring for sykehusene. Motargumenter er at vil mange bruke standarden aktivt, og at selv om den ikke kan brukes juridisk, vil man kunne vise til den der eventuelle komplikasjoner oppstår og man ikke har fulgt standarden. Det er også viktig at valg av termer kan forstås av utenforstående og at man presiserer og forenkler språket. <i>Kirsten Brun Kjelstrup</i> er styrets kontaktperson for videre arbeid med dette. Alle oppfordres til å komme med innspill. Det oppfordres til å komme med forslag til konkrete formuleringer. Etterutdanning av spesialister:	Laake
2022-9	Valgkomiteen presenterer sine innstillinger: - Valgkomiteen har kommet med innstilling til personer i utvalgene. Pasientsikkerhetsutvalget har økt med et medlem for å overlappet erfaring innenfor utvalget.	
2022-10	Eventuelt: nil	



Perioperative Medicine and Management (PoMM)

NOW RECRUITING!

Next course starts April 2023



Do you want to learn how leading the operating theatre improves quality, patient safety, and cost effectiveness?

You can improve patient safety and outcomes in the perioperative period through evidence based perioperative medicine and implementation science.

Call for application: Open from 1st June 2022
Application deadline: October 2nd 2022
Confirmation of acceptance: November 11th 2022

For more information and application material see SSAI website:
<https://ssai.info/education/perioperative-medicine-and-management-pomm/>



Hans Flaatten

Professor e.m UiB, Haukeland universitetssykehus, Bergen
Hans.flaaatten@uib.no

COVID-19 og de eldste intensivpasientene

Helt fra starten av pandemien ble et søkelys rettet mot de eldste pasientgruppene, spesielt de som utviklet kritisk sykdom. I noen land ble også en midlertidig «aldersgrense» på 80 år forsøkt innført, uten andre kriterier, noe som heldigvis raskt ble revurdert. Også i Norge har vi skjermet mange eldre både for sykehusinnleggelse og derved intensivbehandling. Dette gjelder først og fremst eldre sykehjemspasienter med multimorbiditet med høy grad av funksjonsnedsettelse og skrøpelighet og hvor akutt sykehusinnleggelse har blitt vurdert ikke å gi noen helsegevinst i denne gruppen.

Forskningsgruppen VIP i ESICM har i fem år hatt et spesielt fokus på de aller eldste intensivpasientene (VIP akronym for Very old Intensive care Patients). Gruppen har hatt tre prospektive kliniske studier i denne pasientgruppen: VIP-1 study, VIP2 study og den siste COVIP study som fulgte de eldste intensivpasientene med COVID 19. Det viste seg å være stor interesse for dette prosjektet i nær sagt alle Europeiske land, og totalt har over 700 ulike intensivavdelinger har deltatt (men ikke alle i alle studiene) og totalt er over 13.000 eldre intensivpasienter er inkludert. For de interesserte kan en lese mer om VIP prosjektene her: <https://vipstudy.org/>

Som beskrevet har vi gjennom hele pandemien hatt COVIP studien gående, og

åpnet igjen opp databasen på nyåret 2022 da Omikrion varianten overtok, imidlertid har denne siste delen av COVIP studien ikke rekruttert mange da intensivtrengende pasienter dalte sterkt under denne bølgen. Principal Investigator (PI) for COVIP studiene har vært professor Christian Jung fra Düsseldorf, mens professor Bertrand Guidet og undertegnede har vært CO-PI. Vi har en styringsgruppe på 9 intensivleger og 25 lands-koordinatorer i tillegg til de lokale kontaktene i hver av de 159 intensivenehetene som deltok i COVIP.

Hva har vi funnet om de eldste COVID-19 pasientene?

Gruppen har 14 pandemien publisert 14 artikler med tema om eldre og COVID-19. Ulike kohorter fra COVIP-studien er blitt brukt avhengig av problemstillinger, men alle var ≥ 70 år og akutt innlagt på en intensivenehet. De følgende publikasjoner vurderer jeg som de viktigste.

Erfaringene fra den første «bølgen»
Jung, C. et al. The impact of frailty on survival in elderly intensive care patients with COVID-19: the COVIP study. Critical care (London, England) 25, 149 (2021).

I denne studien som tok for seg pasienter fra den første «bølgen», var hovedfokus å studere spillet mellom skrøpelighet og alder. Som nevnt innledningsvis var alder tidlig ute som et kriterium for å starte

intensivbehandling. Fra våre tidligere VIP studier har vi flere ganger vist at alder har mindre betydning enn skrøpelighet mtp kort og langtidsoverlevelse (1,2), og vår hypotese var at det ville være slik også under pandemien. 1346 pasienter ble inkludert med en median alder på 75 år. Mortalitet (alle) etter 30 dager var 41 %, hos ikke skrøpelige var den 34 % mens hos skrøpelige var den 59 %. Hos de skrøpelige fant vi ikke forskjell i overlevelse i ulike alderskategorier. Vi kunne altså vise at skrøpelighet var viktigere enn alder mtp overlevelse etter alvorlig COVID-19 sykdom.

Sammenlikning mellom første og andre bølge

Jung, C. et al. Differences in mortality in critically ill elderly patients during the second COVID-19 surge in Europe. Crit Care 25, 344 (2021).

I denne studien ønsket vi å se på endringer i utfall og behandling av pasientene fra første til andre bølge under pandemien. I alt 2625 pasienter ble inkludert nokså likt fordelt på de to «bølgene». Vi fant noe uventet at mortaliteten var høyere for denne pasientgruppen under andre bølge, med 90 dagers mortalitet på 49 % i første mot 60 % i andre bølgen. Egentlig var dette motsatt av hva vi hadde forventet, da erfaringer vi gjorde under første bølgen burde ha kommet pasienter i andre bølge

til gode. Vi fant da også at pasientene ble behandlet annerledes med mindre mekanisk ventilasjon (78 % mot 68 %), flere fikk non-invasiv ventilasjon (28 % mot 21 %). Den største forskjellen fant vi i bruk av systemiske steroider (93 % mot 38 %). Pasientene hadde også kortere intensivopphold under andre bølge (10 mot 15 dager).

Bruk av steroider til eldre COVID-19 intensivpasienter

Jung, C. et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients. Eur Respir J 2100979 (2021) doi:10.1183/13993003.00979-2021.

Her valgte vi å sette søkelys på steroidbruk hos pasienter med alvorlig COVID 19. Vi var ikke overbevist over funn fra Recovery trial, som viste god effekt av systemisk bruk av steroider, også var valid hos kritisk syke eldre (3). Her inkluderte vi 3082 pasienter fra første og andre bølge og delte disse i to mtp bruk av steroider eller ikke. Vi fant da etter bruk av to ulike multi-level regresjonsmodeller at 90 dagers mortalitet i steroid gruppen var 69 % mot 49 % hos de som ikke fikk steroider. Vi mener dette klart viser at bruk av steroider hos eldre intensivpasienter trolig gjør mer skade enn gagn og bør vurderes nøye.

Store forskjeller i bruk av «end-of-life care» hos eldre COVID-19 pasienter

Wernly, B. et al. Variations in end-of-life care practices in older critically ill patients with COVID-19 in Europe. J Intern Med (2022) doi:10.1111/joim.13492.

I denne sub-studien ville vi se på rutiner for begrenning eller avslutning av livsforlengende behandling i Europa under pandemien. Igjen ble over 3000 pasienter fra ulike regioner i Europa (Sentral, Nord og Syd) undersøkt prospektivt mtp begrenning i eller avslutning av intensivbehandling under intensivoppholdet. Vi fant store forskjeller med høyest forekomst i Nord Europa med 48 % av alle intensivopphold mot 39 % i Sentral Europa og 24 % i Syd. Studien bekrefter tidligere undersøkelser som viser en betydelig reduksjon i fra nord til syd i begrenning av intensivbehandling også for pandemien (4). Gruppen fokuserte også i et kort innlegg

(5) viktigheten av å rapportere forekomst av behandlingsbegrensninger i prospektive kliniske studier, noe som mangler i svært mange kliniske studier under denne pandemien (6).

Livskvalitet etter intensivbehandling av eldre COVID-19 pasienter
Soliman, I. W. et al. Health-related quality of life in older patients surviving ICU treatment for COVID-19: results from an international observational study of patients older than 70 years. Age Ageing 51, afab278- (2022).

I denne studien fra første og andre bølgen undersøkte vi helse-relatert livskvalitet hos overlevende etter 3 måneder. Vi hadde dette i tankene fra starten og hadde inkludert bruk av Euro-QoL-5D-5L som standard. 1224 pasienter var i live, og skjema ble utfyllt vha telefonintervju. Vi hadde ikke pre-intensiv data til sammenlikning, så grad av skrøpelighet ved innleggelse ble inkludert i analysene av livskvaliteten. Vi fant at økende grad av skrøpelighet var signifikant forbundet med redusert helse-relatert livskvalitet etter tre måneder. Som eksempel hadde 42 % av pasienter med CFS = 2 minst et domene med sterkt redusert livskvalitet mens dette var økt til 69 % hos pasienter med CFS = 6.

En sammenlikning av eldre intensivpasienter med alvorlig lungesvikt med og uten COVID-19

Guidet, B. et al. Increased 30-day mortality in very old ICU patients with COVID-19 compared to patients with respiratory failure without COVID-19. Intens Care Med 1-13 (2022) doi:10.1007/s00134-022-06642-z.

I den siste studien jeg tar med var spørsmålet om det var forskjeller mellom eldre pasienter med alvorlig lungesvikt før pandemien og de med COVID-19 alvorlig lungesvikt. Her inkluderte vi bare pasienter ≥ 80 år da vi ikke hadde pasienter under 80 inkludert i de to første VIP studiene. Pasientene ble matchet mtp alder, skrøpelighet (CFS), organsvikt (SOFA skår) kjønn og europeisk region med 1:2 ratio. 404 COVID pasienter kunne matches med 666 non-COVID pasienter. I MATCH gruppen var det langt flere som fikk begrenning

eller avslutning av livsforlengende behandling, og 30 dagers overlevelse var nesten halvert i COVID gruppen sammenliknet med non-COVID (39 vs 66 %).

Sammenfattet har vi med våre studier hatt en unik mulighet for å studere de eldste intensiv pasientene under pandemien. Vi brukte vår tidligere studieprotokoll med noen modifikasjoner slik at vi også ville kunne sammenlikne med non-COVID pasienter. Det er åpenbart at de eldste intensivpasientene hadde dårligere utfall enn de yngre hvor rapportert mortalitet jevnt over har vært lavere (7) og gruppen har brukt store ressurser mtp liggetid og respiratortid. Vi har funnet at terapier som har vist god effekt hos yngre pasienter (slik som steroider) ikke ser ut til å ha den samme ønskede effekt hos eldre, kanskje tvert om. Det er derfor viktig at eldre blir inkludert i større antall i kontrollerte medikamentstudier for å slippe å bruke data fra en ikke komparabel gruppe når vi behandler denne gruppen.

Referanser:

1. Flaatten, H. et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). Intensive Care Medicine 43, 1820–1828 (2017).
2. Guidet, B. et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. Intensive Care Medicine 46, 57–69 (2020).
3. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 384: 693–704.
4. Sprung, C. L. et al. Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. JAMA : the journal of the American Medical Association 1–12 (2019) doi:10.1001/jama.2019.14608.
5. Flaatten, H. et al. The importance of revealing data on limitation of life sustaining therapy in critical ill elderly COVID-19 patients. J Crit Care 67, 147–148 (2022).
6. Hewitt, J., Carter, B., Vilches-Moraga, A., Public, T. Q. T. L. & 2020. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Elsevier (n.d.).
7. Chew, M. S. et al. A descriptive study of the surge response and outcomes of ICU patients with COVID-19 during first wave in Nordic countries. Acta Anaesth Scand (2021) doi:10.1111/aas.13983.



Øyvind Helland

Lege i spesialisering, Haukeland universitetssykehus, Bergen
oyvind.helland@helse-bergen.no

En alvorlig nestenulykke

Reingjøring av brannsår er smertefullt og krever generell anestesi. Mottaksstell og videre sårstell gjennomføres på Brannskadeavdelingen hvor etablert praksis er at pasienten er selvpustende uten instrumentering av luftveiene.

Kasuistikk

Pasienten er en 13 mnd gammel tidligere frisk gutt (10kg) som 3 uker tidligere hadde pådratt seg en 7 % skåldingsskade på venstre hånd, legg og fot ved et uhell med vannkoker i hjemmet. Han ble initialt behandlet v/OUS, men etter 4 dager overflyttet til Brannskadeavdelingen (BSA) Haukeland universitetssykehus pga at skaden syntes dypere enn tidligere antatt. I tiden opp mot det som her er beskrevet overnattet han med foreldre utenfor sykehus. Tidligere narkoser i forbindelse med sårstell hadde vært ukompliserte.

Hendelsen

Denne dagen var det planlagt et enkelt sårstell og tilpasning av skinne til hånd ved fysioterapeut. Estimert lengde på sårstellet var 20 min. Anestesisykepleier var med sammen med erfaren LIS, og etter gjeldene rutiner for barn i denne aldersgruppen var anestesispesialist tilstede på avdelingen. Utstyret; sug, Lærdalsbag og laryngoscop ble funksjonstestet og nødvendig utstyr med tanke på luftveishåndtering var i umiddelbar nærhet. Medikamentdoser var kontrollert. Vi planla å etablere i.v. tilgang

enten med en gang eller etter i.m. ketamin injeksjon.

Barnet var fastende uten symptomer på luftveisinfeksjon. Før innledning var han litt sutrete og utilpass og i overenstemmelse med mor ble det gitt i.m. injeksjon med ketamin 75 mg, midazolam 1 mg og atropin 0,15 mg, alt i samme sprøyte. Dette hadde han også fått ved tidligere anestesi. I.v. tilgang ble lagt UL veiledet etter at han sovnet. Han ble overvåket med tre-avlednings EKG, pulsoksimetri og kapnografi via nesekateter. Barnet slimet litt, men var stabil respiratorisk og sirkulatorisk.

Etter ca 20 min begynte barnet å bevege seg, noe som ikke er uvanlig i forløpet av en ketaminanestesi. Frem til nå hadde barnet ikke krevd ytterligere anestesimidler siden i.m. injeksjon 20 minutter tidligere. Det var nettopp gitt beskjed om at sårstellet snart var ferdig, smertefull prosedyre var over og det ble bandasjert. En valgte til tross for dette å gi propofol 1,5 mg/kg, og opplevde at barnet ble roligere og pustet bedre og jevnere for så å få pustestopp. Han ble ventilert med maske/bag, men det tilkom ingen thoraxbevegelse. Metningen falt. Det ble gitt propofol 20 mg raskt etterfulgt av ytterligere 20 mg i.v. og sugd i svelg, uten effekt på thoraxbevegelse. Det ble da lagt ned en Igel str 2 og spesialistvakt tilkalt. Vi fikk fortsatt ikke ventilert barnet og han var nå tydelig cyanotisk. Han relaxeres

med curacit 20 mg i.v. Det er fortsatt ingen thoraxbevegelse når en ventilerer. Han intuberes med godt innsyn med en tube str 3,5. Det er fortsatt ikke mulig å ventilere



Bilde 1: Bildet viser en feilmontert Lærdalsbag. Paraplyventilen total-obstruerer åpningen i leppeventilen. I det gitte tilfellet mistenker vi at en ekstra paraplyventil var sammenklebet til leppeventilen ved montering etter vask.



Bilde 2: Paraplyventil fjernet fra leppeventil. Resten av bagen var korrekt montert.

pasienten. Metningen var nå ikke målbar og pulsen var på vei ned. Det ble gitt Efedrin og Atropin. Spesialistvakt laryngoskoperte på ny og mente tuben var plassert gjennom stemmespalten, men for å være sikker blir tuben trukket ut og replasert. Angitt fortsatt godt innsyn. Fortsatt ingen thoraxbevegelse. Barnet var vedvarende cyanotisk, begynnende bradycard med puls på 60-tallet. Det var ikke synlig utslett.

Hva nå?

Ventilasjonsbag ble frakoblet tube, funksjonstestet på ny uten funn av luftstrøm ut pasientventil. Vi byttet til en annen lærdalsbag og oppnådde umiddelbart thoraxbevegelse ved ventilasjon. Barnet fikk tilbake farge og steg raskt i metning til 100%, og pulsen steg. Det var tydelig rikelig

luft i ventrikkelen som ble tømt. Ved første forsøk på ekstubasjon fikk barnet larynxspasme uten metningsfall og blir reintubert med ny dose muskelrelaksantia. Neste ekstubasjonsforsøk forløp ukomplisert. Noen timer seinere observeres barnet våkent og mobilt med foreldre som opplever barnets adferd som normal.

Diskusjon

Etter at situasjonen har roet seg undersøker vi Lærdalsbagen og oppdager at den er satt sammen feil (Bilde 1-3)

Retrospektivt mistenkes at barnet fikk en larynxspasme som ikke lot seg reversere med egenrespirasjon før barnet var blitt cyanotisk og relaxert og således i en lengre periode videre var avhengig av overtrykks-

ventilasjon. Funn av rikelig luft i ventrikkelen taler for at Lærdalsbagen var delvis funksjonell ved start av maske/bag ventilasjon og at feilmontert ventil trolig har dislosert før den etterhvert la seg helt over leppeventilen og ga en totalobstruksjon av lufttilførsel ut av bagen til pasienten.

Kasuistikken over avdekker en fallgruve relatert til barne Lærdalsbag med overtrykksventil, hvor det er mulig å tømme ventilasjonsbagen for luft via sikkerhetsventil uten å erkjenne en total obstruksjon ut pasientventil. Undertegnede og anestesisykepleier mener begge å ha funksjonstestet bag før innledning, og vi har i ettertid stilt oss spørsmål om denne ble utført med sikker verifisering av luft ut pasientventil eller ikke. Ettersom vi ikke finner noen annen forklaring på at barnet hadde mye luft i ventrikkelen har vi landet på at dette trolig ble utført korrekt, men uten en tilstrekkelig inspeksjon som ville avdekket feilmontering.

Endring av rutine

Etter hendelsen kom det frem at rutiner for vask og montering av Lærdalsbag var endret og at det var avdekket flere tilfeller av feilmontering etter denne endringen.

Undertegnede har presentert kasuistikken i ulike fora og hendelsen er meldt i sykehusets avvikssystem.

Hendelsen tjente ellers for de involverte som en påminnelse på hvor raskt små barn faller i metning og at en alltid må sjekke utstyret hvis en ikke finner en fysiologisk årsak til at pasienten ikke lar seg ventilere.

Foresatte til barnet har samtykket til publisering av denne kasuistikken.

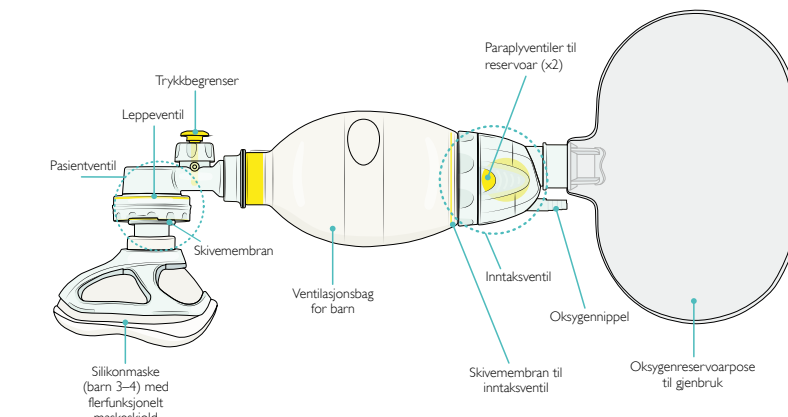
Kilde:

https://www.med-safe.jp/pdf/No.74_MedicalSafetyInformation.pdf

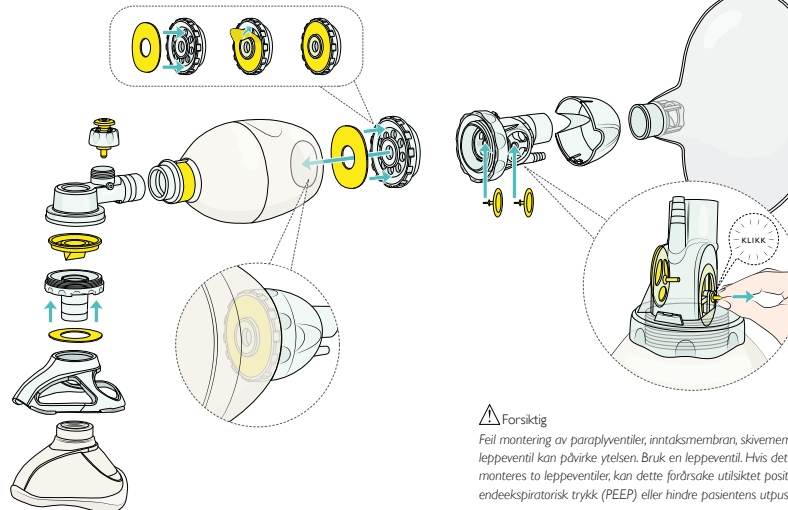
Bruerguide Lærdalsbag:

<https://laerdal.com/no/ProductDownloads.aspx?productId=264>

Barnemodell – Oversikt



Montering og demontering





Hilde Vigdis Larsen
Legespesialist anesthesiologi, St.Olavs hospital
hildevigdis@hotmail.com

Lærerik hendelse:

Operasjon av insulinom og «uforklarlige» blodsukker-målinger

Bakgrunn/sykehistorie

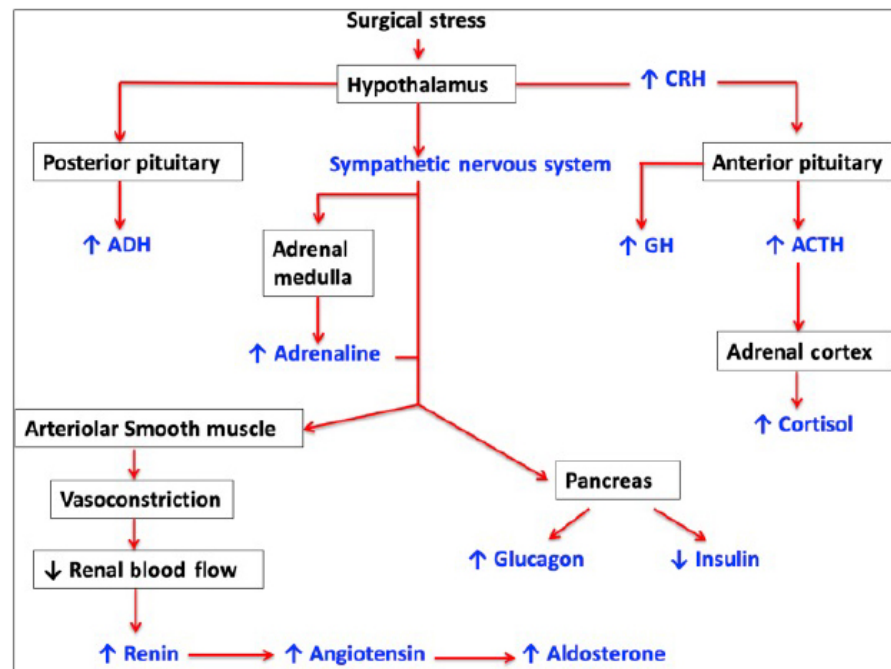
Ei 73 år gammel kvinne med hypotyreose og godt funksjonsnivå, ble høsten 2019 utredet for hypoglykemi, initialt med mistanke om insulinom. Utredning påviste ovarialcancer, hun ble radikaloperert for dette og fikk adjuvant kjemoterapi med siste kur mars 2020. Prøver med tanke på insulinom ble tolket som normale og øvrig utredning var uten sikre funn. Hypoglykemi ble vurdert som et mulig paraneoplastisk fenomen. Imidlertid vedvarte hypoglykemien, og hun hadde hatt kontinuerlig glukoseinfusjon (gjennom veneport fra pumpe i ryggsekk) fra november 2019. Etter 1,5 år ble utredning gjentatt og det ble nå påvist hormonproduserende insulinom i pankreashodet.

Aktuelt/forløp:

Desember 2021 kom pasienten til Whipples operasjon for sitt insulinom. Jeg var ansvarlig anestesilege på stua. I kollegiet hadde vi på forhånd diskutert usikkerhet rundt hvordan insulin- og blodsukkernivå ville utvikle seg når insulinomet ble manipulert og deretter fjernet, og planla hyppige glukosemålinger peroperativt, i praksis i form av arterielle blodgassprøver, minimum hver halvtime.

Pasienten ankom operasjonsstua med sin ryggsekk med glukoseinfusjon. Infusjonen hadde hun i stor grad regulert selv over lengre tid, og hun var meget bevisst betydningen av dette. Hun uttalte «hvis dere

stopper denne får jeg raskt for lavt blodsukker». Hun hadde en egen sensor for glukosemåling med subkutan målepunkt på høyre overarm, med en liten monitor som måtte holdes inntil måleenheten for



Figur 1 - Kirurgisk stressrespons. Figur fra Cusack B et al. BJA Educ. 2020;20(9):321-328.



avlesning. Høyre arm lå inntil kroppen og under operasjonsdekning så det var i utgangspunktet upraktisk å bruke denne peroperativt, og i tillegg var det usikkert om den ville være nøyaktig nok til dette formålet.

Glukose-regulering kan være utfordrende ved fjerning av insulinom: Man kan forvente økt utskillelse av insulin under manipulerende av tumor medførende tendens til hypoglykemi, og det beskrives i litteraturen hyperglykemisk «rebound» etter fjerning av tumor. Overraskende hypoglykemi etter tumorfjerning og postoperativt kan indikere inkomplett tumorreseksjon. Generell anestesikan maskere symptomer på hypoglykemi. Samtidig gir kirurgisk stressrespons tendens til hyperglykemi. Litteraturen byr på ulike opplegg for glukosekontroll og -regulering perioperativt. Tett monitorering av blod-glukose er sentralt, og det foreslås målehyppighet hvert 15.-30. minutt. (1,2,3,4)

Vi lot initialt glukoseinfusjonen gå uendret fra pasientens egen pumpe (glukose 50 mg/ml, 20 ml/t). Innleggelse av arteriekran (venstre a.radialis) og epidural, narkoseinnledning/intubasjon og innleggelse av sentralvenøst kateter var ukomplisert, og det initiale forløpet peroperativt var stabilt.

Over en periode på 2,5 timer fikk vi stigning i blod-glukose fra 5,0 mmol/l (før kirurgi-start) til 11,2-15,8-17,3 mmol/l (etter oppstart kirurgi). Dette var før kirurgene hadde kommet fram til tumor, insulinomet var altså fortsatt in situ og foreløpig ikke utsatt for kirurgisk manipulasjon. Hyperglykemien ble i første omgang tilskrevet kirurgisk stressrespons, men i så fall var blodsukkerstigningen uventet stor. Mellom de to sistnevnte målingene fikk vi én måling på 55 mmol/l, som vi i

utgangspunktet avfeide som ren feilmåling, og kontrollmåling umiddelbart etterpå ga den ovennevnte verdien på 17,3 mmol/l. Vi stusset likevel litt over målingene, og lirket til en kontrollmåling med pasientens sensor, som viste vesentlig lavere glukosenivå med gjentatte målinger på 6-7 mmol/l. Vi fulgte opp med sentralvenøs og kapillær kontrollmåling, og disse lå på nivå med pasientens sensor. Vi var nå sterkt i tvil om hvilke målinger vi skulle stole på. Det var viktigst å unngå hypoglykemi, men vi ønsket heller ikke å utsette pasienten for negative effekter av perioperativ hyperglykemi. Glukoseinfusjonen ble stoppet, og vi valgte å gi 4 IE hurtigvirkende insulin, starte en forsiktig insulin-infusjon (1 IE / time) og følge opp med hyppige kontrollmålinger, både arterielt, sentralvenøst og kapillært.

Det samme mønsteret vedvarte, med arterielle målinger vesentlig høyere enn målinger fra øvrige kilder. Vi kontrollerte også arteriell prøve på et annet blodgassapparat, og fikk da glukose på henholdsvis 10,3 og 13,4 mmol/l på to ulike apparater, dette på prøver som var tatt umiddelbart etter hverandre uten skylling mellom. Usikkerheten økte, og jeg konfererte både egne kolleger, vakthavende lege ved medisinsk biokjemi og endokrinolog. Ingen av dem hadde noen forklaring på de sprikende blodsukkerverdiene, eller kunne si hvilken verdi vi burde stole mest på.

Etter mye grubling og frustrasjon, mens jeg tok nok en arteriell blodgassprøve (etter gjentatte prøvetakninger og inntastinger på blodgassapparatet kunne jeg pasientens personnummer utenat i ei uke), tenkte jeg

1 pO ₂	18,2	kPa	[11,0 - 14,4]	↓ pCO ₂	4,95	kPa	[5,30
Syrebasestatus				pO ₂	6,28	kPa	[
cHCO ₃ ⁻ (P) _c	23,2	mmol/L	[21,0 - 27,0]	Syrebasestatus			
cBase(Ecf) _c	-1,4	mmol/L	[-3,0 - 3,0]	cHCO ₃ ⁻ (P) _c	24,3	mmol/L	[24,0
Anion gap K ⁺ _c	12,7	mmol/L	[10,0 - 16,0]	cBase(Ecf) _c	-0,1	mmol/L	[-1,0
Oksimetriverdier				Anion gap K ⁺ _c	12,4	mmol/L	[6,0
ctHb	12,3 *	g/dL	[11,7 - 17,0]	Oksimetriverdier			
↑ sO ₂	99,0	%	[95,0 - 98,0]	ctHb	12,4 *	g/dL	[11,7
FCOHb	0,6	%	[0,0 - 1,7]	sO ₂	84,8	%	[
FMetHb	0,8	%	[0,0 - 1,3]	FCOHb	0,9	%	[0,
Elektrolyttverdier				FMetHb	0,8	%	[0,
cK ⁺	3,5	mmol/L	[3,5 - 4,4]	Elektrolyttverdier			
cNa ⁺	140	mmol/L	[136 - 141]	cK ⁺	3,6	mmol/L	[
↓ cCa ²⁺	1,07	mmol/L	[1,14 - 1,28]	↑ cNa ⁺	144	mmol/L	[
cCl ⁻	107	mmol/L	[102 - 110]	↓ cCa ²⁺	1,08	mmol/L	[
Metabolittverdier				↑ cCl ⁻	111	mmol/L	[
↑ cGlu	14,4	mmol/L	[4,0 - 6,3]	Metabolittverdier			
↑ cLac	2,7	mmol/L	[0,5 - 2,1]	↑ cGlu	6,7	mmol/L	[
Temperaturkorrigerde verdier				↑ cLac	2,9	mmol/L	[
pH(T)	7,411			Temperaturkorrigerde verdier			
pCO ₂ (T)	4,87	kPa		pH(T)	7,425		
pO ₂ (T)	18,2 *	kPa		pCO ₂ (T)	4,95	kPa	
				pO ₂ (T)	6,28 *	kPa	
Merknader							
Verdi(er) ovenfor referanse grense				↑	Verdi(er) ovenfor referanse grense		
Verdi(er) nedenfor referanse grense				↓	Verdi(er) nedenfor referanse grense		
Beregnete verdi(er)				*	Beregnete verdi(er)		
				*	Bruker korreksjon er lagt til verdi(er)		

Bilde 1 - Arteriell blodgass til venstre, sentralvenøs blodgass til høyre, disse er tatt tilnærmet samtidig, merk forskjell i glukose-verdier.

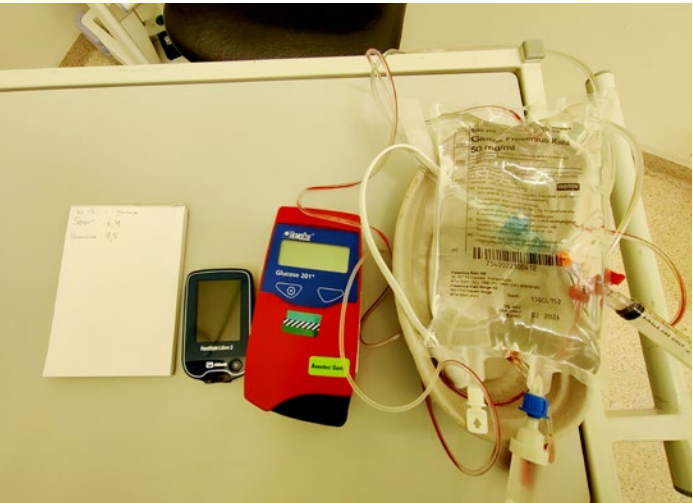
høyt gjennom mulige feilkilder sammen med sykepleieren. Vi var enig om at teknikk for prøvetaking var korrekt. Blikket mitt vandret videre oppover arterietrykksettet, og jeg oppdaget feilkilden: Settet var fylt med glukose 50 mg/ml (5 %). Vi byttet umiddelbart til arterietrykksett korrekt fylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), og fikk deretter glukoseverdier med godt samsvar mellom arterielle og sentralvenøse målinger. Etter eliminering av feilkilden regnet vi det nå som trygt å følge kun arterielle målinger videre. Forskjell i glukoseverdi (10,3 versus 13,4 mmol/l) på ulike blodgassapparater ble ikke nærmere ettergått.



Bilde 2 - Arterietrykksett feilaktig fylt med glukose 50 mg/ml, 500 ml.

	09:10	10:15	10:33	11:34	11:40	12:26	12:28	13:00	14:22	15:00	15:28	15:56
pH	7,42	7,42	7,41	7,41	7,43	7,41	7,42	7,41	7,40	7,43	7,44	7,43
pCO2 (kPa)	5,66	5,38	5,24	4,24	4,73	4,83	4,73	4,87	5,25	4,85	5,12	5,25
pO2 (kPa)	11,3	32,4	16,2	20,7	19,9	18,5	18,3	18,2	18,3	20,1	20,0	19,1
K+ (mmol/l)	4,3	4,2	4,2	3,4	4,0	3,6	3,7	3,5	3,5	3,6	3,9	4,1
Na+ (mmol/l)	146	141	138	114	138	140	141	140	144	144	143	143
Ca++ (mmol/l)	1,17	1,12	1,12	0,98	1,11	1,13	1,14	1,07	1,19	1,16	1,22	1,22
Cl- (mmol/l)	109	108	106	97	106	108	110	107	112	113	110	110
Glu (mmol/l)	5,0	11,2	15,8	55	17,3	13,4	10,3	14,4	5,9	6,1	6,3	6,2
Lac (mmol/l)	1,7	1,4	1,5	1,4	1,8	2,4	2,5	2,7	2,0	1,9	2,1	2,4
Hb (g/dl)	13,3	12,1	12,4	11,4	13,0	13,2	13,6	12,3	11,9	10,5	10,9	10,9
sO2 (%)	97,0	99,8	98,8	99,4	99,2	99,2	98,8	99,0	98,9	99,3	99,4	99,3
HCO3- (mmol/l)	27,4	25,9	24,6	20,1	23,4	23,0	23,1	23,2	24,6	24,3	25,8	26,0
cBase (mmol/l)	2,9	1,4	-0,1	-4,5	-0,9	-1,7	-1,4	-1,4	-0,2	0,0	1,5	1,6
AG (mmol/l)	14,4	11,2	11,8	10,0	12,7	12,2	12,0	12,7	10,9	10,8	11,3	11,0

Tabell 1 - Perioperative blodgasser. Av plasshensyn gjort et utvalg av verdier. Glukoseverdier uthevet med rød skrift. Arterielle målinger med hvit bakgrunn, sentralvenøse målinger med blå bakgrunn. Initielt vurdert som utvikling av hyperglykemi, samt en antatt feilmåling på 55 mmol/l. Videre ses stor forskjell mellom arterielle og sentralvenøse målinger, inntil de siste to kolonnene viser godt samsvar etter bytte til arterietrykksett med natriumklorid.



Bilde 3 - Feilkilden (glukose 50 mg/ml i arterietrykksett) sammen med pasientens glukosesensor og apparat for kapillær glukosemåling.

perioperativt. Ingen av dem, og heller ikke jeg som ansvarlig anestesilege på stua, oppdaget det feilaktig fylte arterietrykksettet før langt ute i forløpet. I skapet der infusjonsposene var lagret, lå poser med glukose 50 mg/ml 500 ml i skuffen rett over natriumklorid 9 mg/ml 500 ml. Skuffen med glukoseinfusjon var observert overfylt dagen før, og det er sannsynlig at en glukose-pose har falt ned i skuffen under og bidratt til forvekslingen.

I forløpet av denne hendelsen kan vi identifisere mange hull i det som ofte omtales som «sveitserosten» (6): Infusjonsposer som lett kan forveksles var lagret nært hverandre. Skriften på begge infusjonsposer er svart, tidligere var skriften på glukoseposene rød (kostnadssparende tiltak?). Man kan diskutere om det er en fordel eller ulempe at flere personer håndterer

For å komplettere forløpet kan det nevnes at pasienten var i all hovedsak stabil under inngrepet og hadde (ut fra det vi nå visste var korrekte målinger) normalt blodsukker under hele operasjonen. Postoperativt fikk hun, etter råd fra endokrinolog, en lavdosert insulininfusjon (0,5-1 IE/time) samt glukoseinfusjon etter behov, fordi man var i tvil om hennes restproduksjon av insulin når insulinomet var fjernet. Dette opplegget ble kontinuert inntil endokrinologisk evaluering viste tilfredsstillende egenproduksjon av insulin.

Diskusjon/oppfølging

Vi var lettet over å ha funnet feilkilden og forklaringen på de «uforklarlige» glukoseverdiene, og ikke minst over at pasienten tross dette faktisk hadde hatt normalt blodsukker under hele operasjonen. Men vi kan ikke unnlate å reflektere over hvordan det kunne gått hvis vi hadde fulgt de arterielle målingene «blindt» og behandlet den antatte hyperglykemien mer aggressivt. Dersom vi f.eks. hadde satt oss mål om å holde perioperativ glukose under 10 mmol/l,

hadde vi ut fra de høyreste arterielle målingene risikert å gjennomføre langvarig kirurgi med glukose på tilnærmet null. Også med noe mindre streng glukosekontroll kunne vi risikert å påføre pasienten alvorlig hypoglykemi, med alvorlig hjerneskade i ytterste konsekvens. I dette tilfellet var bevisstheten rundt glukose allerede høy grunnet pasientens aktuelle tilstand. Ved en hvilken som helst annen operasjon kunne nok risikoen vært høyere for at man hadde tatt de arterielle målingene for «god fisk» og behandlet deretter. I tillegg fikk vi én ekstremt høy glukoseverdi som (til tross for at vi avfeide den som feilmåling) bidro til en økende mistanke om at noe ikke stemte. Hadde forvekslingen skjedd med en annen infusjonsvæske, f.eks. glukose av høyere konsentrasjon, kunne det medført risiko for karirritasjon eller -skade.

Arterietrykksettet var rutinemessig fylt av anestesisykepleier ettermiddagen før, tatt inn på operasjonsstua på morgenen av en annen anestesisykepleier og ytterligere to anestesisykepleiere bemannet stua



Bilde 4 - Skuff som inneholdt glukose 50 mg/ml 500 ml rett over skuff med NaCl 9 mg/ml 500 ml. Innholdet er nå omplassert.

arterietrykksettet innen det skal tas i bruk – i beste fall øker det sjansen for at minst en av disse oppdager feilen, i verste fall fører det til pulverisering av ansvar. Oppstartsfasen på operasjonsstua er hektisk, og anesthesi-teamet skal gjennom mange prosedyrer (venekanyler, arteriekanyler, epiduralinnleggelse, narkoseinnledning, intubasjon, ventrikkelsonde, sentralvenøst kateter) på kortest mulig tid slik at forventet langvarig kirurgi kan komme fortest mulig i gang. Tidspress kan medvirke til feil, eller som her manglende oppdagelse av feil. Mange, meg selv inkludert, har nok ikke hatt like sterk bevissthet rundt (dobbel)kontroll av væsken i arterietrykksettet som ved andre infusjoner og medikamenter.

Hendelsen ble fulgt opp med avviksmelding i internt system samme dag og muntlig informasjon til pasienten dagen etter operasjonen. Hun tok det med fatning og samtykket umiddelbart til formidling av hendelsen i undervisningsøyemed. Jeg har holdt internundervisning for leger og sykepleiere i vår avdeling. Ved litteratursøk har jeg funnet beskrivelser av tilsvarende hendelser (5). Likevel hadde kun noen

ytterst få av mine kolleger hadde hørt om tilfeller av tilsvarende forveksling, og det er ikke kjent at dette har skjedd tidligere i vår avdeling.

Konklusjon

Forveksling av infusjonsposser medførte glukoseinfusjon i arterietrykksettet, som ga feilaktig høye glukoseverdier. Insulinbehandling ut fra disse verdiene kunne medført alvorlig hypoglykemi. Litteratursøk viser at tilsvarende hendelser har skjedd før, men tross skadepotensialet inngår de tydeligvis ikke i alle anestesilegers «kollektive bevissthet» på samme måte som en del andre sjeldne tilstander og hendelser.

Jeg har definitivt fått et nytt punkt på min «nevrose-liste» og kommer aldri mer til å koble til et arterietrykksett uten å ha sjekket innholdet. Jeg formidler med dette hendelsen til landets anestesileger i håp om å forebygge liknende hendelser i framtida.

Pasienten har etter gjennomlesning av teksten gitt skriftlig samtykke til publisering. Takk til kollega Trond Nordseth for nyttige innspill til utformingen av denne kasuistikken.

Litteratur:

1. Goswami J, Somkuwar P, Naik Y. *Insulinoma and anaesthetic implications*. *Indian J Anaesth*. 2012;56(2):117-122. doi:10.4103/0019-5049.96301
2. Thomas J, Gupta S, Kilpadi K. *Insulinoma- Anaesthetic Implications with Review of Literature*. *J Anest & Intern Care Med*. 2017; 3(1): 555605. DOI: 10.19080/JAICM.2017.03.555605.
3. Kaur M, Balakrishnan N, Kumar R, Bhatia P. *Anesthetic management of an insulinoma patient with recurrent hypoglycemic seizures*. *Saudi J Anaesth* 2020;14:417-8
4. Cusack B, Buggy DJ. *Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response*. *BJA Educ*. 2020;20(9):321-328. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
5. Gupta KJ, Cook TM. *Accidental hypoglycaemia caused by an arterial flush drug error: a case report and contributory causes analysis*. *Anaesthesia*. 2013 Nov;68(11):1179-87. doi: 10.1111/anae.12388. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24006897.
6. Reason J. *Human error: models and management*. *BMJ*. 2000;320(7237):768-770. doi:10.1136/bmj.320.7237.768



Proven technology. Fully automated.

Combining innovation with experience, ROTEM *sigma* provides rapid Hemostasis information in critical patient care situations.



Closed, easy-to-use system for point-of-care testing

- Fully automated-no pipetting or test preparation
- Sample tube fits directly into cartridge, avoiding blood handling
- Simple cartridge system minimizes operator involvement
- Cartridges stored at room temperature

Evidence based and proven thromboelastometry technology

- Rapid, actionable results within 10 minutes
- Detect factor deficiency
- Discriminate between thrombocytopenia and fibrinogen deficiency or fibrin polymerization disorders
- Detect hyperfibrinolysis
- Detect direct FX inhibitors and direct thrombin (FIIa) inhibitor effects
- Evidence-Based Algorithms for Rotational Thromboelastometry-Guided Bleeding Management*

* 1. Leeshy M, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57:1347-58.
2. Meybohm P, Hermann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg*. 2016;264:203-11.
3. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maagele M, Calatayud AAP, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Aug;72(4):297-322. doi: 10.4097/kja.19169. Epub 2019 May 17. PMID: 31096732; PMCID: PMC6676023.
4. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, Pinto R, Scales DC; TACS Investigators. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2016 Oct 18;134(16):1152-1162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27654344.
5. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Hermann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):531-47. doi: 10.1097/ALN.0b013e318264c644. PMID: 22914710.
6. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017; 119: 402-10.
7. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, Dai F, Rachler R, Garay A, Snegovskikh VV, Braveman FR, Norwitz ER. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth*. 2018 Feb;44:50-56. doi: 10.1016/j.jcli.
8. Smith RA, Mallalah S, Chevannes C, McNamara H. Lessons from four years' experience in the use of ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2017; 31(Suppl 1): S7.
9. Wikkelse A, Wettterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;(8):CD007871

Products distributed by

VINGMED

werfen.com

© 2021 Instrumentation Laboratory. All rights reserved.

Ved ønske om mer informasjon eller en demonstrasjon av Rotem *sigma*, ta kontakt med vår representant i Vingmed:

Christian Hammer
Produktspesialist
Tlf: +47 988 60 833
e-mail: christian.hammer@vingmed-as.no

werfen



Karen Synnøve Hunting Tollisen
ks_hunting@hotmail.com

Phd-avhandling:

Substance abuse, clinical characteristics and mortality in a mixed intensive care-population in Oslo: a one-year cross sectional study

Kandidat:

Karen Synnøve Hunting Tollisen

Dato for forsvar:

18 mars 2022

Avhandlingen utgår fra:

Akuttmedisinsk avdeling, Oslo universitets-sykehus og Medisinsk fakultet, institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Hovedveileder:

Professor Dag Jacobsen, Akuttmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo, Norge

Medveiledere:

Overlege Fridtjof Heyerdahl, Prehospital klinikk, Luftambulansseavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Norge
Professor Leiv Sandvik, Oslo Senter for Biostatistikk og Epidemiologi, Oslo Universitetssykehus, Norge

Opponent:

Professor Dan Atar, UiO (leder i komiteen)
Professor Dylan W de Lange, University Medical Center Utrecht, Nederland
Professor Anne Berit Guttormsen, Haukeland Universitetssykehus og UiB, Norge

Sammendrag:

Alkohol og narkotikabruk kan gi en rekke helseskadelige effekter, men omfanget av rusrelaterte skader og sykdommer hos rusrelaterte skader og sykdommer hos norske intensivpasienter er lite studert. Formålet med denne prospektive observasjonsstudien var å kartlegge rusrelaterte tilstander hos intensivpasienter innlagt ved Diakonhjemmet og Ullevål sykehus over en ett-års periode fra 2014-2015. To ulike aspekter ved alkohol og narkotikabruk ble studert separat: 1) rusmiddelbruk som medvirkende årsak til intensivinnleggelse, og 2) underliggende kronisk alkohol og narkotikamisbruk uavhengig av innlegg-

elsesårsak. Vurderingen ble gjort basert på informasjon fra et spørreskjema om alkohol- og narkotikabruk, inkludert alkoholkartleggingsverktøyet AUDIT-C, medisinske journalsystemer og laboratorieprøver.

861 pasienter ble inkludert, hvorav 537 hadde medisinsk innleggelsesårsak og 324 kirurgisk innleggelsesårsak. Median alder var 63 år, to tredjedeler var menn, gjennomsnittlig SAPS II skår var 46 og 632 mottok respiratorbehandling. De vanligste diagnosegruppene var traume, kardiovaskulær sykdom og sepsis. Hos 168 (20 %) av pasientene var årsaken til intensivinnleggelsen direkte eller indirekte relatert til alkohol eller narkotikabruk, hovedsakelig gjennom akutt ruspåvirkning. Over en tredjedel av traumepasientene var påvirket av alkohol eller narkotika da skaden skjedde. I tillegg hadde 222 (26 %) av pasientene underliggende rusbrukslidelser 137(16 %) grunnet alkohol og 85 (10 %) grunnet narkotika. Dette gjenspeiler byrden av kronisk rusmiddelbruk hos intensivpopulasjonen. Blant pasienter med underliggende rusbrukslidelse hadde 40 % ikke-rusrelatert innleggelsesårsak.

Totalt hadde 260 (30 %) av intensivpasientene enten rusrelatert innleggelsesårsak og/eller underliggende kronisk rusmiddelbruk. Samlet sett var det ingen forskjell i sykehusdødeligheten for pasienter med og uten rusrelaterte tilstander, men med store variasjoner mellom ulike undergrupper. Mens rusrelatert traume var assosiert med lavere aldersjustert dødelighet, var kronisk alkoholoverforbruk knyttet til økt dødelighet hos medisinske pasienter og hos pasienter med sepsis.

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf

Studien viser at helseskadelige effekter av alkohol og narkotika forekommer hos en bred og sammensatt gruppe intensivpasienter og bidrar til en betydelig belastning på helsevesenet.

Rutinemessig kartlegging av akutt og kronisk alkohol og narkotikabruk bør vurderes innført på intensivavdelinger, både for å kunne bedre behandlingen som gis, men også for å bidra til utviklingen av målrettede forbyggende tiltak.

Publikasjoner:

1. Tollisen KH, Bjerva M, Dahl GT, Meidell NK, Sandvik L, Heyerdahl F, Jacobsen D. Acute illness, Co-morbidity and Mortality in a Norwegian Intensive Care Population International Journal of Anesthetics and Anesthesiology; 2019; 6:084. DOI: 10.23937/2377-4630/1410084
2. Tollisen KH, Bjerva M, Hadley CL, Dahl GT, Högval LM, Sandvik L, Heyerdahl F, Jacobsen D. Substance abuse-related admissions in a mixed Norwegian intensive care population. Acta Anaesthesiol Scand. 2020 Mar;64(3):329-337. doi: 10.1111/aas.13506. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31721148
3. Tollisen KH, Hadley CL, Bjerva M, Dahl GT, Högval LM, Sandvik L, Andersen GØ, Heyerdahl F, Jacobsen D. Clinical impact of chronic substance abuse in a Norwegian ICU-population. Acta Anaesthesiol Scand. 2020 Dec 19. doi: 10.1111/aas.13766. Online ahead of print. PMID: 33340102

NYA (NORDIC YOUNG ANAESTHESIOLOGISTS) EXCHANGE PROGRAM

Er du lege i spesialisering i anesthesiologi? Er du engasjert, nysgjerrig og interessert i et opphold på en anesthesi- og intensivavdeling i et av de nordiske landene? Nå har du nemlig en unik mulighet til å reise på utveksling til Danmark, Sverige, Finland eller Island!

Nordic Young Anaesthesiologists (NYA) og The Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) har gledet av å presentere et nytt nordisk utvekslingsprogram for leger som er under spesialisering i anesthesiologi. Dette gir leger i spesialisering anledning til å reise og erfare en annen avdeling i et av de nordiske landene. Utvekslingsoppholdet varer i 1–2 uker og det er bevilget økonomiske midler til programmet.

Hensikten med utvekslingen er å opparbeide seg ny kunnskap, etablere et profesjonelt nettverk utenfor egne landegrenser samt refleksjon rundt ulike typer praksis.

Alle som er lege i spesialisering i anesthesiologi og som har minst ett år igjen av sin spesialisering kan søke.

For mer informasjon om søknadsprosessen og utvekslingsprogrammet, se www.SSAI.info

Søknadsfristen er
15. desember 2022



Nina Elisabeth Hjorth
nina.elisabeth.hjorth@helse-bergen.no

Phd-avhandling: End-of-life care: Patients' preferences and relatives' experiences, with focus on communication and advance care planning

Kandidat:
Nina Elisabeth Hjorth

Dato for forsvar:
10. juni 2022

Avhandlingen utgår fra:
Smerte- og palliasjonsavdelinga, Kirurgisk serviceklinikk, og Kompetansesenter i lindrende behandling Helseregion Vest, Haukeland universitetssjukehus, og Klinisk institutt 1, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

Veiledere:
Professor Dagny R. Faksvåg Haugen (hovedveileder), overlege, ph.d. Katrin R. Sigurdardottir og førsteamanuensis Margrethe Aase Schaufel

Bedømmelseskomité:
Leder: Førsteamanuensis, overlege Øyvind Thomassen, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen og Kirurgisk serviceklinikk, Haukeland universitetssjukehus
1. opponent: Professor Mette Asbjørn Neergaard, Aarhus Universitet
2. opponent: Førsteamanuensis Christian von Plessen, Syddansk Universitet

Sammendrag:
Bakgrunn: Forhåndssamtaler er en kommunikasjonsprosess for å kartlegge pasienters prioriteringer for behandling, omsorg og pleie i livets slutfase. Før introduksjon av forhåndssamtaler i norske sykehus, ønsket vi å utforske pasienters synspunkter på forhåndssamtaler, hvilke tema de ønsket å ta opp, og hvordan samtalene ble opplevd av pasienter, pårørende og helsepersonell. I tillegg ønsket vi å undersøke om forhåndssamtaler påvirket etterlattes oppfatninger om behandling og støtte i pasientens siste levedøgn.

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLF

Metode: Fokusgruppeintervjuer ble gjennomført med pasienter med langtkommet, livstruende lungesykdom. Basert på resultatene utviklet vi en semi-strukturert samtaleveileder som ble benyttet i forhåndssamtaler med pasienter innlagt i sykehus. Helsepersonells erfaringer med prosjektet ble undersøkt i fokusgruppeintervjuer. Svar fra en spørreundersøkelse blant etterlatte i Argentina og Norge som ledd i prosjektet ERANet-LAC International Care of the Dying Evaluation (CODE, 2017–2020) ble undersøkt med tanke på effekter av forhåndssamtaler. Transkriberte fokusgruppeintervju og dokumentasjon av forhåndssamtaler ble analysert med systematisk tekstkondensering, resultater fra spørreundersøkelsen med deskriptiv statistikk og ordinale regresjonsmodeller for blandete effekter.

Resultat: Fokusgruppedeltakerne ba om støtte, informasjon og åpenhet, og ønsket tilbud om forhåndssamtale ved ulike vendepunkt i sykdomsforløpet. Både invitasjonen og selve samtalen måtte være pasientsentrert og individuelt tilpasset. Femten forhåndssamtaler ble gjennomført med pasienter, hvorav 18 med også pårørende til stede. Alle deltakerne satte pris på samtalene. Fire tema ble avdekket: (i) Plagsomme symptomer, (ii) eksistensielle tema, (iii) planlegging av behandling, pleie og omsorg og (iv) viktige relasjoner. Helsepersonell opptrådte som portvoktere for deltakelse, men verdsatte samtale-referatene, som ga dem nye opplysninger. Mange vurderte forhåndssamtaler som nyttige, og etterspurte ressurser for implementering. Etterlatte-undersøkelsen hadde 276 deltakere (Argentina 98). Femtiseks

prosent hadde blitt invitert til forhåndssamtale, og deres inntrykk av behandling, pleie og støtte var signifikant mer positive enn hos de som ikke hadde blitt invitert; i den siste gruppen hadde flesteparten (68%) ønsket å bli tilbudt en forhåndssamtale.

Konklusjon: Forhåndssamtaler bør ha en pasientsentrert tilnærming og tilbys ved vendepunkt i sykdomsforløpet. Oppmerksomhet mot lindring av nåværende og fremtidige symptomer kan være en nyttig innfallsvinkel. Ved å respondere på pasientenes behov, emosjonelle eller praktiske, og gi individuelt tilpasset informasjon, kan forhåndssamtaler bidra til å støtte pasienter og pårørende. Viktige punkter for implementering av forhåndssamtaler er ledelsesforankring, undervisning og opplæring, gjennomførbare rutiner og tid til å gjennomføre samtalene, samt oversiktlig og trygg dokumentasjon og deling av informasjon på tvers av nivåer i helsetjenesten.

Publikasjoner:

1. Hjorth NE, Haugen DE, Schaufel MA. Advance care planning in life-threatening pulmonary disease: a focus group study. ERJ Open Res 2018; 4(2): 00101-2017. doi: 10.1183/23120541.00101-2017
2. Hjorth NE, Schaufel MA, Sigurdardottir KR, Haugen DE. Feasibility and acceptability of introducing advance care planning on a thoracic medicine inpatient ward: an exploratory mixed method study. BMJ Open Respir Res 2020; 7(1):e000485. doi:10.1136/bmjresp-2019-000485
3. Hjorth NE, Hufthammer KO, Sigurdardottir K, Tripodoro VA, Goldraij G, Kvikstad A, Haugen DE, on behalf of the ERANet-LAC CODE project group. Hospital care for the dying patient with cancer: does an advance care planning invitation influence bereaved relatives' experiences? A two country survey. BMJ Support Palliat Care 2021. Published online ahead of print 30 November 2021. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003116

Arbeidet med denne avhandlingen ble gjennomført i årene 2014–2021. Viktige samarbeidspartnere var Norsk forsknings- og utviklingsgruppe for forhåndssamtaler under Senter for medisinsk etikk ved Universitetet i Oslo, The international ERANet-LAC CODE (Care of the Dying Evaluation) project group, International Collaborative for Best Care for the Dying Person og Sunniva avdeling for lindrende behandling, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen.



Jinyang Yu

LIS anestesi St Olavs, PhD-stipendiat NTNU / Blogg: www.dritsyk.no
jinyang.yu@ntnu.no

Myten om at overtrykks-ventilasjon dreper pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon

Pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon kan dø ved narkoseinnledning og overtrykksventilasjon (1–3). Overtrykksventilasjon er utvilsomt farlig, men det er ikke farlig av den grunnen vi tror.

Vi blir fortalt: «Overtrykk i thoraks senker venøs retur og øker høyre ventrikel (HV) afterload. HV tåler økt afterload meget dårlig. Pasienter med pulmonal hypertensjon har allerede økt HV afterload. Derfor kan pasienter med pulmonal hypertensjon dø av narkose». Denne tommelfingerregel er ikke feil, men tommelfingerregler vil svikte dersom de tas ut av kontekst.

Ventilatoren øker HV afterload gjennom økt **transpulmonalt** trykk, som er intrapleuraltrykket minus luftveistrykket (4,5). Dette transpulmonale trykket er resultatet fra samspillet mellom lungens **volum** og lungens compliance. Kjempestore

lungevolum med normal **compliance**, eller «normale» lungesvolum med redusert compliance fører til økt transpulmonaltrykk.

But here's the kicker: *det transpulmonale trykket (for det samme tidalvolumet) er den samme før og etter overtrykksventilasjon.* De eneste måtene å få for høye transpulmonaltrykk er enten for høye tidalvolum eller for høy PEEP. Hva som er «for høy» er avhengig av lungens compliance.

Hvordan vet vi at pasienten har for høye transpulmonaltrykk? Vi kan ane det ved å se på tidalvolum (delta volum) og driving pressure (delta trykk, Pplat minus PEEP), men de forteller ikke hele sannheten (6,7). Skal vi være presise må vi ta hensyn til mottrykket utfor alveolene: det intrapleurale trykket. Eksempler på situasjoner hvor intrapleuraltrykket er forhøyet kan være fedme, intraabdominal hypertensjon eller store mengder pleuravæske. Når vi, for eksempel, blåser ballonger kan luftveistrykkene bli skyhøye, men grunnen til at vi

ikke får pneumothoraks eller akutt høyresvikt er mottrykket fra intrapleuraltrykket.

«Men når vi har Swan-Ganz kateter før innledning, og måler pulmonalt arteriestrykk (PAP) før og etter overtrykksventilering, så ser vi at PAP går opp. Ergo, overtrykksventilasjon øker HV afterload.»

Glem ikke hvordan intrapleuraltrykket fra overtrykksventilasjon påvirker transmuraltrykket, også for blodkarene i thoraks. Swan-Ganzen måler intravasal PAP, men det fysiologisk relevante trykket er det transmural PAP (8).

«Det er observasjoner som viser at pulmonal vascular resistance (PVR) går opp ved overtrykksventilering. Ergo, overtrykksventilering øker HV afterload.»

Selv om jeg argumenterer for at økt HV afterload ikke er obligatorisk ved overtrykksventilering, er det fremdeles sant at PEEP reduserer HV **preload** og kan på

denne måten føre til fall i cardiac output (CO). Preloadeffekten fra overtrykksventilasjon er ikke avhengig av lungens volum, men avhengig av det intrapleurale trykket. Formelen for PVR er:

$$PVR = (Mean\ PAP - Wedge\ pressure) / CO$$

Dette betyr at når vi reduserer cardiac output med PEEP og narkose, så kan beregnet PVR gå opp, uten at overtrykksventilering i seg selv har økt HV afterload (9).

Alle pasienter med pulmonal hypertensjon er ikke like skumle. Den vanligste årsaken til pulmonal hypertensjon er forhøyet fylningstrykk på venstre side av hjertet. Overtrykksventilasjon er mindre farlig hos disse er fordi 1) Lungen består av West zone 3, som gjør at lungekapillærer ikke klapper sammen like lett, og 2) PEEP og vasodilatasjon fra narkose reduserer venstre ventrikkels preload og afterload, og dermed behandler årsaken til pulmonal hypertensjon.

Oppsummering:

- Transpulmonaltrykk påvirker HV afterload; tenk lungevolum og driving pressure.
- Intrapleuraltrykk påvirker HV preload; uunngåelig med overtrykksventilasjon.

Vi har alle hørt skrekkehistorier hvor en pasient med pulmonal hypertensjon døde under narkoseinnledning (1). Dette skaper frykt, og frykt hindrer gode beslutninger. Grunnen til at pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon og HV svikt stanser etter innledning er pga. fall i HV preload

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf

og anestesirelatert hypotensjon. Hypotensjonen gir koronar iskemi, som videre fører inn i høyre ventrikkels velkjente dødsspiral (10). Hyperkapni, hypoksemi og atelektaser bidrar ytterligere – alle tre kan forebygges elegant med våkenintubasjon (11). Den største feilen vi kan gjøre er ureflektert bruk av væske og respiratorinnstillinger.

Pulmonal hypertensjon og HV svikt fortjener respekt, men ikke frykt. Så lenge vi er fokuserte og klartenkte, så har vi gode odds for å lykkes – men er ikke det noe vi bør være uansett?

Referanser:

1. Höhn L, Schweizer A, Morel DR, Spiliopoulos A, Licker M. Circulatory Failure after Anesthesia Induction in a Patient with Severe Primary Pulmonary Hypertension. *Anesthesiology*. 1999 Dec 1;91(6):1943.
2. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, Hamieh T, Walker E, Minai OA. Pulmonary hypertension: An important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respir Med*. 2011 Apr 1;105(4):619–24.
3. Lai H-C, Lai H-C, Wang K-Y, Lee W-L, Ting C-T, Liu T-J. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery. *BJA Br J Anaesth*. 2007 Aug 1;99(2):184–90.
4. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med*. 2003 Sep 1;29(9):1426–34.
5. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care*. 2005;9(6):607–21.
6. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive Care Med*. 2018 Jul 1;44(7):1106–14.

7. Williams EC, Motta-Ribeiro GC, Vidal Melo MF. Driving Pressure and Transpulmonary Pressure: How Do We Guide Safe Mechanical Ventilation? *Anesthesiology*. 2019 Jul 1;131(1):155–63.

8. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2224–2227.

9. ICU Physiology in 1000 Words: The Folly of Pulmonary Vascular Resistance - PulmCCM [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://pulmccm.org/critical-care-review/icu-physiology-1000-words-folly-pulmonary-vascular-resistance/>

10. Kenny J-ES. ICU Physiology in 1,000 Words: The Right Ventricular Afterload (Part 2 of 2) [Internet]. *PulmCCM*. 2015 [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://pulmccm.org/review-articles/the-right-ventricular-afterload-part-2/>

11. Vahdatpour CA, Ryan JJ, Zimmerman JM, MacCormick SJ, Palevsky HI, Alnuaimat H, et al. Advanced airway management and respiratory care in decompensated pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep 2;1–11.



Åke Erling L. Andresen^{1,2}

Magnus V. Lauritzen^{1,3}

1. Luftambulanseavdelingen, Legebil 626, Prehospitalt klinikk, Vestre Viken HF /
2. Anestesi- og intensivavdelingen, Drammen sykehus / 3. Anestesiavdelingen, Ringerike sykehus
aakeandresen@gmail.com

Legebil 626 i Vestre Viken

I Norge startet driften av anestesibemannede legebiler som en utvidelse av tilbudet ved luftambulansebasene. Tilbudet er i dag å regne som en del av den ordinære beredskapen og finnes ved alle baser tilhørende statens luftambulansetjeneste og forsvarsets redningshelikoptre. Oslo var først ute i Norge med frittstående anestesibemannet ambulanse med den såkalte «9-bilen» som ble etablert allerede i 1967. Anestesi-bemannede legebiler oppfattes som en nyttig ressurs, og de siste årene er det etablert flere baser i Norge.

Utviklingstrekk

I Vestre Viken HF ble det i 2015 etablert en anestesibemannet legeambulans. Initialt var legeambulansen et prosjekt i drift fra 08.00 – 16.00 på hverdager. Anestesileger fra Prehospital avdeling brukte sin administrative tid og bemannet sammen med ambulansepersonell fra Drammen ambulansestasjon en ordinær ambulanse med nødvendig utstyr. To erfaringer ble raskt fremtredende. For det første fikk man bekreftet at det var et faglig behov for en slik prehospital spesialressurs, og for det andre viste det seg som en ulempe at legeambulansen var innberegnet i ordinær drift. Det var vanskelig å reservere bilen til hyperakutte oppdrag, da man også måtte avvike andre oppdrag hvor det ikke var behov for anestesilege. Det ble derfor arbeidet med å videreutvikle legeambulansen til en dedikert legebil som i stedet

sto i beredskap i tillegg til øvrige ambulanser. Konseptet med bærebil som plattform ble forlatt og man gikk over til en Rapid Response Car (Volvo XC70) i 2018. Legebilen går i dag under navnet «Legebil 626» og er drift fra 08.00 – 20.00 hver dag, fortsatt stasjonert på Drammen ambulansestasjon.

Bemanning

I prosjektets begynnelse var det tilfeldig sammensetning av ambulansepersonell som roterte inn på legeambulansen. Fraværet av en selektert og dedikert gruppe gjorde ressursen mindre robust. Selv med mye trening fikk den enkelte ambulansearbeider lite volum og kontinuitet på anestesispesifikke prosedyrer, tilhørende medikamenter og intensivtransporter.

Som et ledd i å sikre kontinuitet på personell ble det i 2018 utlyst faste stillinger for paramedic som fartøysjefer, og disse ble ansatt etter en grundig opptaksprosess [1]. Dette medførte at fartøysjefene kunne involveres mer i daglig drift ved å få egne ansvarsområder. Fast personell gjorde også at trening og eksponering raskt ga en tydeligere fagkompetanse og forbedret teamytelse. Anestesilegene har vært ansatt på prosjekt. Det har vært meget god rekruttering av leger og vi har benyttet vikarer fra seks forskjellige sykehus. Det er fra 2022 også ansatt faste leger, i første omgang en anestesilege fra Ringerike sykehus og Kongsberg sykehus.

Oppdragsprofil

I 2021 ble Legebil 626 kalt ut på ca. 1100 oppdrag hvor 10 % utgjør intensivtransporter. Det utføres både sekundærtransporter og tilbakeføringer. Akuttoppdragene er fordelt på 70 % medisinske og 30 % traumerelaterte problemstillinger. Alvorlighetsgraden på akuttoppdrag er variert, men 330 pasienter hadde en NACA score > 4. Selv om en stor andel av oppdragene skjer i Drammensområdet og omkringliggende kommuner så dekker Legebil 626 et stort geografisk område, både i og utenfor eget primære distrikt. Ved samtidighetskonflikter, dårlig flyvær for luftambulans eller større hendelser kan akuttoppdragene bli lange. En del oppdrag innebærer også å kjøre i møte med bilambulanser for å bidra med avansert behandling og stabilisering under transport inn til sykehus. Det er ikke uvanlig med oppdrag innover mot Oslo, til Telemark, Numedal eller oppover mot Hallingdal. Fig. 1 viser opprinnelse for alle oppdrag i 2021.

I tillegg til muligheten for tidlig diagnostikk og avanserte behandlingstiltak så bidrar også Legebil 626 også med legefaglig beslutningsstøtte og fagutvikling for øvrige ambulansepersonell som vi møter regelmessig.

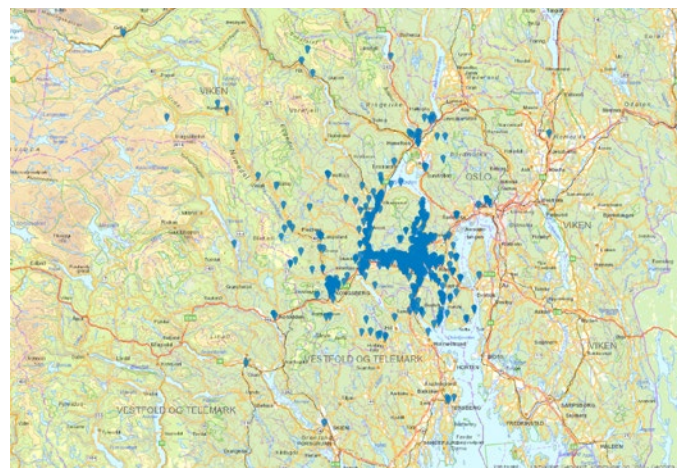
Utstyr

I 2020 anskaffet vi en ny legebil på plattformen Ford Explorer. Ved anskaffelsen har

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf



Figur 1.
Opprinnelsen
for alle oppdrag
i 2021.

vi hatt en aktiv bilgruppe som har sørget for at denne er spesialtilpasset tjenestens formål. Innredningen er nøye gjennomtenkt, med blant annet kjøleskap for blod og medisinske tekniske utstyr plassert på uttrekksbrett.

I forbindelse med SARS-Cov-19-pandemien ble det etablert en egen fult utstyrt intensivambulans, VW Amarok. Begge enheter er oppsatt med samme type utstyr, som akuttsekker, sprøytepumper, multimonitor (CorPuls3) og respirator (Hamilton T1).

Videre utvikling

I en videre utviklingsprosess jobbes det mot å få etablert en egen base i Drammensområdet. Det vil gi bedre tilrettelagte fasiliteter for administrasjonsarbeid, utstyrslager, vedlikehold og treningsmuligheter. På sikt er det også ønskelig å få etablert døgntilgjengelig beredskap. Med Legebil 626 i Drammen og Luftambulans på Ål har man nå et større prehospitalt fagmiljø i Vestre Viken. Dette gir rom for samarbeid og erfaringsutveksling på tvers av basene som styrker fagutvikling lokalt, i tillegg til en større deltagelse i prosjekter og forskning som utvikler prehospital akuttmedisin som fag og tjenesten i sin helhet. Legebil 626 er godt inkludert blant Luftambulansetjenestens sine ressurser, og hverdagen er preget av et godt samarbeid, operativ samhandling og samtrening som også styrker kompetanse og kvalitet.

Kilder:

1. Andresen ÅE, Samdal M: Erfaringer med seleksjon fra Vestre Viken. Ambulanseforum 5/2019.



Bilde 1. Utstyr er
praktisk plassert.
Medisinsk teknisk
utstyr, til venstre,
på uttrekkskinne.
(Foto: M. Lauritzen)



Bilde 2 og 3. Legebil 626, Ford Explorer, eksteriør. (Foto: M. Lauritzen)



Ola Dale
ola.dale@ntnu.no

Nasalt nalokson mot overdose: Veien videre mot et kommersielt produkt

– del 2 av nesesprayhistorien

Innledning til annen del av nesesprayhistorien

Første del av denne historien ble publisert i NAForums sommernummer i 2021 [1] hvor det innledende arbeidet med å utvikle en naloksonnesespray mot opioidoverdoser ble beskrevet. Forberedelse og gjennomføring av studier i friske frivillige var kompleks med utallige hindringer underveis. Vi gjennomførte 4 slike studier av vår nasale naloksonspray, to av dem under eksponering til opioidet remifentanyl. Vi hadde også etablert kontakt med Farma Holding, et norsk farmasøytisk firma som leverte produkter innen rusfeltet. De hadde i løpet av de siste årene overtatt både Apotekproduksjon og Den norske Eterfabrikk (DnE). Vi med anestesibakgrunn følte jo en viss nærhet til sistnevnte. Som alle farmasøytiske firmaer gjennomgikk Farma Holding navneskifter og reorganiseringer og består i dag av Farma Investment AS (Holding Company), produksjonsselskapet Pharma Production (tidligere Sanivo Pharma A/S), og produkteier og lisensinnehaver dne pharma A/S inklusive Farma Industri AS). For enkelt-hetsskyld vil jeg kun bruke dne pharma i

det videre, selv om det ikke er helt presist. Vi lærte etterhvert at dette var et firma med entusiastiske ansatte med enorm stå på vilje, og med stor evne til å løse problemer og utfordringer underveis. Således passet vår akademikergjeng og dne pharma veldig godt sammen.

Litt mer om finansiering

I slutten av 2013 hadde vi fått hele det kliniske mannskapet på plass, det vil si stipendiat og anestesilege Arne Skulberg, og forskerlinjestudent Ida Tylleskär. Men det var sparsomt med driftsmidler. Vi sendte søknad til Felles Forskningsutvalg for Helse-Midt-Norge og Det medisinske fakultet ved NTNU i juli 2014. Det er jo vanligvis seniorer i forskningsgruppene som tar seg av slikt, men jeg gikk på en helsesnell i slutten av april og ble satt ut av spill en stund [2]. Mesteparten av ansvaret for denne søknaden om kr. 1.000.000 over 2 år falt derfor på Arne Skulberg og Ida Tylleskårs skuldre, med meg som bakmann. Det gikk svært bra, og vi fikk sikret oss støtte til oppstart og videreføring av pågående og planlagte prosjekt. Vi fikk også driftsstøtte fra samme

sted (950.000) i 2018. I tillegg dro vi inn en rekke mindre summer (i størrelsesorden 50- 250.000) fra (Helse Midt-Norge, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU, Unimed Innovation ved St.Olavs hospital og Lærdalsfondet fram til 2020. Med Lærdalsfondet som hederlig unntak, fikk vi aldri støtte utenfor Trøndelag.

Starten på samarbeid med industriell partner

I begynnelsen av mars 2013 opplyste daværende helseminister Gahr Støre på NRK1 at man planla et utplasseringsprosjekt med nasal naloksonspray for kameratredning ved overdose. Dette kalles Take Home Naloxone (THN) i engelsk litteratur. Det var omtrent samtidig med at vi sto uten godkjent produksjonssted for vår nasale spray til studier i friske frivillige (se første del [1]). Sammen med Petter Andreas Steen skrev jeg til Gahr Støre neste dag. Først gjorde vi oppmerksom på nasalt naloksonprosjektet vårt og betydningen av en «skikkelig» nasal formulering, dernest redegjorde vi for problemene med å finne et godkjent produksjonssted i Norge, og håpet at han kunne bidra til å åpne dører.

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf

Som ventet fikk vi jo aldri noe svar direkte, men regnet med at henvendelsen ble oversendt til rette vedkommende. Men vi hørte ingenting

Uansett, kort tid etter kom jeg i kontakt med Martin Blindheim, seniorrådgiver ved Avdeling for psykisk helsevern og rus i Helsedirektoratet. Han hadde ansvaret for å sette Støres nasale naloksonprosjekt ut i livet. Han opplyste at Philipp Lobmaier ved SERAF (Senter for alkohol og rusmiddel-forskning) var engasjert som prosjektleder, og foreslo at jeg kunne kontakte ham med tanke på samarbeid mellom vårt prosjekt og «Støreprosjektet», heretter kalt SERAF-prosjektet. Kort tid etter møtte Arne og jeg Philipp og Thomas Clausen, sistnevnte direktør for SERAF. I tiden framover ble det flere møter med disse, både på SERAF og i Helsedirektoratet hos Martin Blindheim. Vi opptrådte også sammen på møter med Legemiddelverket om både vårt og SERAF-prosjektet. Sammen med SERAF satte vi på Arne Skulbergs initiativ igang en studie i felten hvor bruk av nalokson i ambulansetjenesten i Oslo fra 2015-19 skulle kartlegges.

Siden vi hadde begynt å sysle med planer om å utvikle et kommersielt produkt, det vil si å oppnå markedsføringstillatelse for nesesprayen, måtte vi ha en industriell samarbeidspartner. Utfordringene var mange, det trengtes bedre dokumentasjon av naloksons stabilitet i sprayen; tåler den varme og frost? Hvor lang skal holdbarhetstiden være? Gir sprayene samme dose hver gang? Det måtte designes en omfattende studie av naloksons farmakokinetikk med sprayen i friske frivillige beregnet på regulatoriske myndigheter, det vil si Legemiddelverket. Hvilken dose skulle velges? Hadde vårt masse-

spektrometrlaboratorium tilstrekkelig kapasitet og kunne det bli sertifisert for å analysere nalokson i blod i regulatoriske studier? Hvordan skulle vi sikre «vanntett» GCP (good clinical practice)-gjennomføring av et regulatorisk prosjekt i friske frivillige? I tillegg ville kostnadene til alt dette langt overstige våre budsjetter.

Det ble Philipp Lobmaier som viste oss veien til vår fremtidige industrielle samarbeidspartner. Produktsjef Jenny Teigene i dne pharma hadde henvendt seg til ham i november 2013. Som nevnt ovenfor var firmaets hovedportefølje innen rus, blant annet forsynte de Norge med metadon til behandling av rusavhengige. Jenny tilbød Phillipp at dne pharma kunne gjøre den improviserte naloksonnesesprayen tilgjengelig ved å importere, pakke og levere sprayen til SERAF-prosjektet. SERAF-prosjektet ble en realitet i mars 2014 da den nye helseministeren Bent Høie ifølge en mail fra Philipp (14/3-14) erklærte «sett i gang raskest mulig, hvorfor skulle en 1 % løsning være en dårlig interim mens vi venter på NTNU sprayen?»

Philipp hadde nevnt vårt prosjekt for Jenny, så vi etablerte kontakt med henne tidlig i desember. Hun ble nysgjerrig på prosjektet vårt, og inviterte oss til et møte med dne pharmas ledelse og faglig ansvarlige. Det fant sted i deres lokaler på Karihaugen i januar 2014. Det var Arne og jeg som møtte opp fra oss. Vi presenterte prosjektet, ikke bare med entusiasme, men også med saklig nøkternhet. Vi svarte på de mange spørsmål som kom med faglig trygghet, og følte at vi var på rett vei da vi dro derifra.

For oss begynte en hektisk tid. Det var mange prosesser som gikk parallelt, det være seg våre pågående studier i friske

frivillige, løsning problemene med nesesprayene, inngåelse av avtaler, og forarbeid til studien som skulle danne hovedgrunnlaget for søknad om markedsføringstillatelse. Vi undersøkte også om det var hindringer av «freedom to operate», det vil si hvordan det lå an med patenter og patentsøknader for nasalt nalokson (mer om dette i siste del).

dne pharma hintet allerede i mars 2014 at de kunne tenke seg å produsere sprayen vår, så vi undertegnet et konfidensialitetsdokument. Kort tid etter etablerte vi kontakt mellom Truls Simensen, leder av Biofarmasøytisk produksjon, FHI (Folkehelseinstituttet) som til da hadde produsert sprayene), og dne pharma ved deres kvalitetsrådgiver Lotte Theodorsen. Samarbeidet førte til at årsaken en svikt i våre bidosesprayer ble funnet [1]. Fra nesesprayprodusenten Aptar fikk vi tak i 100 endosesprayer samt utstyr for manuell fylling og montering av dem! Endosesprayene besto opp-ned testen, dvs at de leverte like stort sprayvolum enten vi holdt sprayen opp eller ned!

Intensjonsavtale med dne pharma for det videre samarbeidet med kommersialisering av nalokson nesespray ble underskrevet i begynnelsen av juli og senere utviklet til en samarbeidsavtale mellom dne pharma og arbeidsgiver NTNU. Det ble også utarbeidet en lisensavtale mellom dne pharma og NTNU Technology Transfer Office (TTO) for å overføre de kommersielle rettighetene for sprayformuleringen til dne pharma. NTNU jurist Hanne Sørgerd ble vår kompetente støtte i forhandlingene om samarbeidsavtale, mens erfarne Eivind Andersen fra TTO ledet oss gjennom avtalen om lisensiering. Toril Hernes, som da var instituttleder med bakgrunn i



oppdragsforskning i Sintef, ledet NTNU/TTO-laget med sikker hånd. På andre siden satt CEO i firmaet, Geir Simonsen. Han var en trivelig bergenser og vi kom veldig godt ut av det med hverandre. Geir hadde med seg juristen Erik Rosen fra Advokatfirmaet Ræder DA. Det ble mange møter for å få avtalen i havn, terpingen på formuleringene tok mer energi enn jeg hadde kunnet forestille meg. I denne tiden falt uttrykket «in good faith» fra forretningsadvokaten i god jord hos meg. Det sa noe om stemningen i forhandlingene. Både samarbeidsavtalen og lisensavtalen ble undertegnet juni 2016.

Veien mot markedsførings-tillatelse

2014

I tiden frem mot sommeren 2014 brukte vi mye tid på å løse utfordringene med potensielle forurensinger og nedbrytningsprodukter i formuleringen. I møte (juni 2014) med Legemiddelverket sammen kompetanse fra dne pharma, Biofarmasøytisk produksjon og Rettstokslabben diskuterte vi hva som ville kreves av farmasøytisk dokumentasjon for at sprayen skulle kunne få markedsføringstillatelse?

Umiddelbart etter møtet startet dne pharma arbeidet med utvikling av analysemetoder og oppsett til stabilitetstesting. De fikk full tilgang til alt hva Biofarmasøytisk Produksjon hadde tilegnet seg av kompetanse og kunnskap i samarbeidet med oss. dne pharma fikk også tilgang til alle våre farmakokinetiske data, samt kopi av protokollene vi hadde under utvikling. Samtidig startet vi å utarbeide grunnlagsmateriale for valg av sammenligningsadministrasjonsform (intravenøst eller intramuskulært) og dosevalg for Pivotalstudien som skulle komme.

Men det var litt urovekkende at det samtidig kom melding om at den amerikanske farmasøyten David Wermeling og hans firma AntiOp hadde innledet samarbeid med farmasifirmaet Reckitt Benckiser om utvikling av en nasal naloksonspray til bruk ved opioid overdose[3]. Vi var ikke alene på banen!

2015

I januar 2015 hadde vi kommet så langt at Geir Simonsen og Bibbi Paust ville legge prosjektet fram for dne pharmas styre. Vi så med blandede følelser fram til dette møtet; ville vi nå frem til skarpskodde økonomer og styreleder Martin Nicklasson. Martin var farmasøyt med PhD i bunnen. Han hadde bak seg en lang karriere innen store internasjonale farmasøytiske firma hvor han hadde arbeidet med alle sider av utvikling av legemiddelprodukter. Han hadde også lang erfaring som styreleder i farmasirelevante selskap.

Møtet fant sted 9. februar. Arne og jeg redegjorde for hvorfor vi gikk igang med å utvikle et nytt produkt, hvor langt vi var kommet i prosessen og for antatt «størrelse» på det nasale naloksonmarkedet. Markedsføringssjef Nina Måsvær og kvalitetssjef Bibbi Paust ved dne pharma redegjorde for prosjektplan og investeringsbehov.

Vi klarte å formidle at vi hadde et prosjekt som var troverdig. Vi viste ikke bare at vi kunne levere, men også at markedet var klart for produktet: En nesespray med konsentrert nalokson som kunne levere en terapeutisk dose i 0.1 ml spray!

I en e-post til instituttleder Toril Hernes en uke senere skrev jeg: «Arne Skulberg og jeg deltok på styremøte i dne pharma etter invitasjon av Simonsen og Paust. Ifølge

Simonsen var vår tilstedeværelse meget vellykket. Såpass at styreleder (galenisk farmasøyt og tidligere forskningssjef i Astra) gjerne vil komme til Trondheim for å vite mer om det vi har gjort».

Martin Nicklasson kom til oss i midten av april. Vi viste ham først rundt på Forskningsposten ved Magnus Strømmen og masse-spektrometri-labben ved Turid Nilsen. Toril ledet møtet etterpå med stø hånd. Jeg redegjordefor bakgrunn og prosjektstatus, samt detaljer om naloksonformuleringen, så ga Sissel Skarra en grundig redegjørelse av metoden for å analysere nalokson i blod. Ida fortalte om de to farmakokinetikkstudiene vi hadde gjennomført [4,5] og vi kunne også presentere data fra farmakokinetikkstudien av nalokson under påvirkning av remifentanil [6]. Vi avsluttet med redegjørelse om Pivotalstudien og diskusjonene vi hadde hatt med myndighetene.

Martin Nicklasson var nok tilfreds med det han hadde hørt og sett, og det hadde nokså sikkert en avgjørende betydning for at dne pharma og CEO Geir Simonsen satset videre på prosjektet.

Pivotalstudien

Vi kunne nå sette alle kluter til med Pivotalstudien. Hilde Røstad ble dne pharmas prosjektleder på regulatorisk side. Der var mye som skulle gjøres, i bunnen for alt lå utviklingen av protokollen for Pivotalstudien. Sentralt der var både valg av naloksonmengde i nesesprayen og valg av referanseadministrasjon. dne pharma engasjerte Anders Åsberg, professor i farmasi ved UiO, til å gjøre avanserte farmakokinetiske simuleringer for rasjonelt valg av spraydose. Materialet som ble brukt var fra våre studier i friske frivillige, både

med og uten remifentanil. dne pharma engasjerte også Smerud Medical Research International som contract research organisation (CRO). De fikk sponsoransvaret på vegne av dne pharma, det vil si å skulle ta seg av alt formelt knyttet til gjennomføringen av Pivotalstudien, ikke minst alle papirer inklusive TMF (trial master file) og annen GCP-aktivitet, samt studiemonitorering. Så ble det min oppgave å være Principal Investigator (PI) for selve studiegjennomføringen.

Laget vårt i Trondheim ble også forsterket. NTNU hadde startet med masterprogram i farmasi. En av studentene var Øyvind Glende, farmasøyt i Trondheim med 10 års erfaring som apoteker. Han ønsket å gjøre sin masteroppgave hos oss. Vi startet planlegging av hans opplegg februar 2015, målet var å gjøre masteren innenfor Pivotalstudien. Han ble derfor med på utviklingen av denne, og gjorde en betydelig innsats fram mot slutten av året. Innlevering av master skulle skje i juni 2016. Vi trodde vi hadde god tid.

Etter mye arbeid, mange møter og e-postutvekslinger hadde vi i midten av mai mye av hovedgrunnlaget for Pivotalprotokollen på plass: Vi skulle ha en intravenøs arm (0.4 mg), en intramuskulær arm (0.8 mg), og både enkelt og dobbeldose (3 minutters mellomrom for å simulere klinisk praksis) av nesesprayen. dne pharma foreslo 1.6 mg, begrunnet med en relativt lav abstinensrisiko ved nasal administrering og høy sikkerhet for at vi skulle ha tilstrekkelige serumkonsentrasjoner i den første fasen. Vi var skeptiske. Det var spesielt utfordrende hvordan vi skulle vekte funnet av den høye relative nasal til intramuskulær biotigjengeligighet under remifentanil-påvirkning i denne diskusjonen[6]. Uansett,

vi gikk tilslutt for en dose på 1.4 mg naloksonhydroklorid.

Femtende juni 2015 stilte vi mannsterkt opp til rådgivingsmøte med tunge representanter for Legemiddelverket. Formålet var avklaringer og råd på vesentlige områder for Pivotalstudien og kommende søknad om markedsføringstillatelse. Vi diskuterte indikasjon for sprayen, alle tenkelige elementer ved studiens design, ikke minst variabilitet i friske frivillige, eventuelle særtrekk ved rusbrukere med tanke på relevans av studien, endepunkt og utvalgsstørrelse. Et viktig råd var at vi godt kunne beregne at en dose intranasalt kunne føre til en høyere systemisk eksponering enn intramuskulært totalt, for å kompensere for at det nasale opptaket var langsommere i starten, sammenlignet med intramuskulært. Vi gikk fra møtet med en klar formening om hvordan vi skulle komme oss videre mot målet. Ikke minst kom vi til å øke utvalgsstørrelsen fra 12 til 22 deltakere.

Denne økningen i utvalgsstørrelsen ble et problem. Vi hadde tenkt å kjøre hele studien i Trondheim, men jeg ble usikker på om vi kanskje kom til å gape over for mye, ikke minst i lys av dne pharmas ambisiøse fremdriftsplan. Jeg kontaktet derfor kollega Hasse Khiabani ved OUS kliniske utprøvningsavdeling om han kunne hjelpe til. Det var ikke nei i hans munn, og vi ble enige om vi skulle inkludere minst 12 i Trondheim og opp til 10 i Oslo!

På massepektrometrilabben vår så vi også at vi ikke hadde kapasitet til å analysere nalokson i blod med 22 deltakere innenfor en stram tidsplan. Vi hadde heller ikke fått klarhet i om vi ville kunne godkjennes formelt for en regulatorisk studie, så

analysene ble satt ut til et kommersielt firma etter en del om og men.

Vi planla å sende søknaden til REK (Regional etisk komite) i mai 2015, men den kom ikke avgårde før en drøy måned senere. I begynnelsen av juli var søknaden til Legemiddelverket på plass. Godkjennelsen fra REK kom 9.september, og 2 dager senere kom 30. dagers responsen fra Legemiddelverket. De krevde blant annet test av sprayenes yteevne. For den kliniske delen av protokollen ba Legemiddelverket om en del presiseringer og anbefalinger som var greie å svare ut.

Agnar Flaten ble Smeruds prosjektleder i september. Han fulgte Pivotalstudien tett, og hans innsats var viktig for at GCP ble etterlevd. Vi var ivrige etter å komme igang, og arbeidet med rekruttering av deltakere startet opp etter sommerferien.

Selv om ikke alle avtaler mellom oss og Smerud på vegne av dne pharma var helt på plass, avtalte vi oppstartsmøte 1. oktober 2015. Det er et viktig og formelt møte, og vi hadde lært av Legemiddelverkinspeksjonen vi hadde hatt tidligere samme år [1] at her måtte reglene følges til punkt og prikke! Den endelige godkjenningen fra Legemiddelverket kom 16. oktober. Nå kunne Øyvind og jeg begynne å screene potensielle deltakere. Vi også få på plass undersøkelse av neseslimhinnen ved øre-nese-hals spesialist, samt EKG vurdering av kardiolog for alle ved screeningen.

Nye problemer

Men det hadde begynt å skye over igjen. dne pharmas tilvirkerselskap, Sanivo Pharma startet undersøkelse sprayytelsene i begynnelsen av oktober. De utførte 100 tester hver gang. Det kom «slengere»

(OOS- out of specification), dvs de leverte ikke innenfor +/- 85 – 115 % av spesifisert mengde (tabell 1)! Det var bekymringsfullt at de gode dataene i kolonnen 22.10.15 (se tabell) var utført med rent vann sprayene. Og det var mer, det var ikke bare «slengere»; medianmengden i sprayer med formuleringen var lavere enn i de med vann! Kunne det være noe med formuleringen som førte til denne kvalitetssvikten? Denne bestod av povidon som gir viskositet og hefter seg til slimhinner. Glyserol fukter og har isotoniske egenskaper. Benzalkonium klorid er et preservativ og kan øke penetrasjon. Dinatrium edetat danner komplekser og virker som antioksdant. Sitronsyre og and natrium citrat gir bufferkapasitet, mens natrium hydroksyd og saltsyre brukes for å regulere pH.

Heldigvis, straks etter kom resultatene med filtrert vann, her var det også to «slengere». Var det noe med filtreringsprosessen kanskje? Usikkerheten var stor, man vurderte ikke bare å bytte gummipropp, men også å endre formuleringen, det vil si for eksempel å droppe diverse hjelpestoffer. Men det ville ikke vært noen spøk! Vi visste

ikke om og eventuelt i hvilken grad disse kunne påvirke den nasale biotilgjengeligheten av nalokson. Ble den endret, ville jo hele grunnlaget for den nasale dosen vi hadde beregnet falle bort! Var dette begynnelsen til slutten på eventyret vårt?

I begynnelsen av november hadde vi ennå ikke funnet forklaringen på sprayproblemene, og vi måtte kaste inn håndkledet, vi hadde screenet 11 deltakere som var klare for inklusjon, men nå måtte studien utsettes på ubestemt tid. Det begynte å spøke for Øyvind Glendes masteroppgave, den forutsatte jo at Pivotalstudien skulle være ferdigstilt tidlig 2016.

Ikke nok med det, samtidig ble NARCAN nalokson nesespray (4mg/dose) godkjent av FDA [7], mens AntiOp sin (ved David Wermeling) falt gjennom. Vi ble altså slått av et amerikansk kommersielt hurtigtog med finansiell støtte fra offentlige organer i USA!

dne pharma fortsatte utredningen av doseringsproblemene, videre testing ble satt bort til firmaet Curida A/S i Elverum. I januar kom resultatene med testing av

forskjellige propper. Det løste ikke problemet, men bekreftet at proppen som dne pharma hadde startet med var den beste. Men, også nå falt testene med vann gjennom, 3 av 100 var utenfor kriteriet

Mens vi ventet på avklaringer, ble det lagt nye planer for Øyvinds master. Vi hadde fått en forespørsel fra John Strang, professor ved Kings College i London, verdensledende på overdoser og initiativtaker til Take Home Naloxone [8]. Han ville at vi skulle bli med på en artikkel basert på gjennomgang av det som fantes av patent-søknader på feltet «nasalt nalokson» for å se hva disse kunne inneholde av ikke-publiserte data om formuleringer, særlig de nasale. Som farmasøyt ville jo Øyvind kunne styrke laget med sin kompetanse. Så hans master skulle nå bestå av en «laboratoriedel», nemlig forberedelse, screening, og inklusjon av Pivotal studiedeltakerne, og en «litteraturred»; patentoversiktsartikkelen. Det betydde jo at Øyvind fortsatt var med i studien, og at hans master var sikret. Øyvind ble Master of Science i slutten av juni 2016 [9], og patentoversiktsartikkelen ble publisert noen år senere [10]

2016

Vi forberedte oss på at vi kanskje kunne komme i gang med Pivotalstudien i begynnelsen av mars 2016. Vi laget et forsøksopplegg med Forskningsposten hvor vi skulle kjøre gjennom våre 14 deltakere 4 ganger i perioden 29.mars og 10. juni. Gøril Bakken var ansvarlig studiesykeplier, og Agnar Flaten fra Smerud passet hele tiden på at alt gikk rett for seg. Vi søkte REK om ekstrahonorering for de 11 som måtte screenes igjen. Vi forberedte oss på at noen av sprayene kunne komme til å levere mindre enn kvalitetskriteriet på 85 %, og



Broncoflex®

Broncoflex single-use sterile video-bronchoscopes.
Always ready. Large work channel. HD display.



HAMILTON
MEDICAL

Intelligent Ventilation from ICU to MRI.
Especially developed for the MRI suite.



ZOLL

Improving outcomes with novel resuscitation
and acute critical care technology.



HAMILTON
MEDICAL

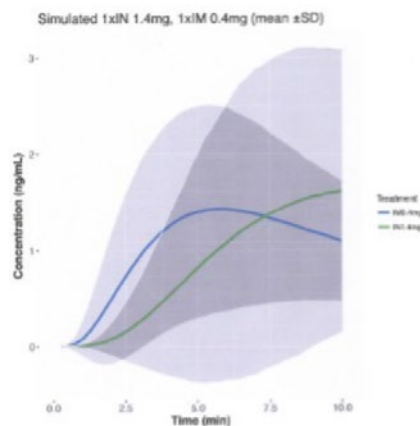
Intelligent Ventilation.
Revolutionizing Critical Care Ventilation.

Tabell 1. Testing av spraynøyaktighet.

Besøk oss på vår stand under SSAI

Medidyne

Medidyne AS | Tel. +47 67 53 01 40 | www.medidyne.no



Figur 1. Simulering av Anders Åsberg av 0.4 mg nalokson intramuskulært med 1.4 mg nasalt (med tillatelse fra dne pharma as).

ba om tillatelse til å innkalle deltakerne på nytt innen 72 timer til nytt forsøk om så skjedde. REK godtok begge. Tilsvarende «amendment», innkalling etter 72 timer ved sprayavvik ble sendt til Legemiddel-

verket. Siden vi ikke hørte fra dem, var søknaden «automatisk» godkjent 14 mars, mandag før påske. Vi kunne nå starte opp med screening igjen!

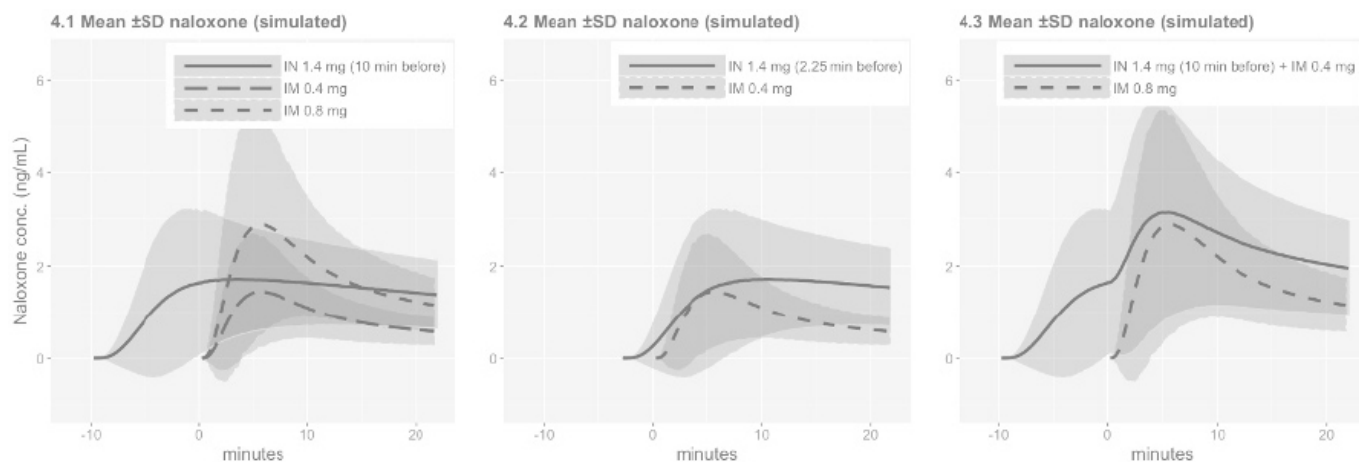
Fredag før Palmesøndag, 18. mars, ringte Hilde meg. Testing av nye spraybatcher hadde gått bra. Nesesprayene var frigitt! Det var godt å gå inn i påskeferien det året, selv om vi ble 5 mnd forsinket!

Vi starter opp rett etter påske. Det ble avholdt oppstartsmøte på Rikshospitalet 22. april, Det meste var nå på skinner, men det er alltid forfall og forsinkelser, og alt tar lenger tid enn planlagt. 30. juni hadde vi i Trondheim inkludert 13, mens Rikshospitalet hadde randomisert 6, men ingen av dem var gjennom hele mølla. Vi forberedte oss på å inkludere enda flere til høsten, og endte med å avslutte 27. september 2016 med 16 inkluderte i Trondheim, mens Rikshospitalets bidrag

tilslutt ble 6 deltakere. Enda en gang tok ting mer tid enn vi hadde håpet.

Så snart blodprøvene fra deltakerne var analysert, kastet Anders Åsberg seg over de farmakokinetiske analysene. Vi var meget spente da han presenterte resultatene i begynnelsen av november. Som ventet var ikke IN og IM bioekvivalente. Vi fikk bekreftet at IM (0.8mg) ble tatt raskere opp enn nasalt (1.4 og 2.8 mg) med Tmax (tid til maksimal serumkonsentrasjon) på henholdsvis 13.6 og 20.2 min. Dog var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom IM 0.8 og IN 1.4 mg Tmax! Anders simulerte også en sammenligning av IM 1.4 med den regulatoriske standarden 0.4 mg IM, og her var forskjellen mellom dem liten (Figur 1).

Absolutt biotilgjengelighet var 49%, mens den relative IN/IM var på 52%, 6 % høyere enn tidligere publisert for NARCAN (4mg dose)[11].



Figur 2. Simulerte tidsforløp av gjennomsnittlige naloksonkonsentrasjoner (linje) og standardavvik (skyggelagt område). Administrasjon av injisert nalokson ved 0 minutter. Bilde 4.1 viser intranasal (IN) 1,4 mg administrert 10 minutter før injisert nalokson (0,4 og 0,8 mg). Bilde 4.2 viser simuleringen av seneste tidspunkt (2,25 min) det er en fordel å gi nalokson IN, i stedet for å vente på at ambulansen skal injisere nalokson. Bilde 4.3 simulerer at intramuskulær (IM) 0,4 mg nalokson injiseres til en pasient som har fått 1,4 mg IN 10 min tidligere. Gjengitt fra Skulberg et al. [12] med tillatelse.

I arbeidet med å publisere funnene, samarbeidet vi med Anders om ytterligere simuleringer, hva når 1.4 mg IN ble gitt av legfolk 10 minutter før ambulansen, hva var antatt minstetid for å gi 1.4 mg på forhånd, og hvordan var samspillet mellom 1.4 mg 10 min før og 0.4 mg IM ved ambulanse ankomst (figur 2) Jeg er ikke i tvil om at simuleringene gjorde at tidsskriftet Addiction i januar 2019 publiserte studien [12].

Søknad om markedsførings-tillatelse

2017

Å søke om markedsføringstillatelse er ikke for amatører. Opplysningene og dokumentene skal presenteres i fem moduler: I modul 1 skal det framlegges særskilte administrative opplysninger for Det europeiske fellesskap, i modul 2 kvalitetsmessige prekliniske og kliniske oversikter, i modul 3 kjemiske, farmasøytiske og biologiske opplysninger, i modul 4 prekliniske rapporter og i modul 5 rapporter om kliniske undersøkelser[13]. Så før vi tok fatt på dette hadde vi et nytt rådgivingsmøte med Legemiddelverket hvor indikasjonsstilling og klinisk dosering var hovedpunktene.

dne pharma gikk for en desentralisert godkjenningsprosedyre, dvs at Legemiddelverket var ansvarlig behandler av søknaden, i nært samarbeid med de 11 andre landene som søknaden omfattet. Det var regnet som en sikrere prosedyre enn sentral godkjenning, hvor hvert enkelt EU-land i praksis har vetorett, dvs et land kunne stoppe prosjektet vårt for alltid.

dne pharma ved Hilde Røstad var ansvarlig for det hele med egen og Smeruds kompetanse ved Kleiveland samt Anders Åsberg

som akademisk farmasøyt og konsulent Kari Grønås som styrket kompetansen på flere regulatoriske felt. Arne, Ida og min innsats var å gi råd knyttet til faglig innhold, det være seg klinisk farmakologi og kunnskap om overdosenes kliniske hverdag. Vi involverte i oss i skriving førsteutkast og hovedoversikter i alle deler. Vi bidro til å gjøre argumentasjonen i Clinical Overview (klinisk studierapport) best mulig (det var denne delen Legemiddelverket hadde understreket ville bli veldig viktig for for dne pharma sin søknad). Her var det vesentlig å samle inn all tilgjengelig litteratur/ dokumentasjon og studier fra de siste 18 mnd, inkludert våre upubliserte data. Ida leverte allerede i midten av februar et søk på denne dokumentasjonen med tilhørende End-note fil, Arne leverte samtidig en foreløpig rapport på studien vår som kartla naloksonbruk ved overdoser i Oslo. Denne klinisk epidemiologiske feltkunnskapen var et vesentlig vedlegg til søknaden om markedsføringstillatelse. En annen viktig utfordring var å redegjøre for generell klinisk sikkerhet ved nasal administrasjon av nalokson ved opioid overdose. Det ble meg som tok gjennomgangen av all relevant litteratur for sistnevnte. Om studiene som forelå på dette feltet ikke var av høyeste metodiske kvalitet, tydet alle på at de improviserte nalokson-sprayene [1] som kun ga en systemisk dose på 0.4 mg nalokson eller mindre, likevel hadde vist seg å være ganske effektive.

Den kliniske rapporten for Pivotalstudien var ferdig i løpet av mars 2017, og 16 juni samme år leverte dne pharma inn søknaden om markedsføringstillatelse. Da var det bare å ta ferie og bite negler i påvente av 70-dagers responsen som ville være ganske avgjørende for søknadens videre skjebne. Den kom 29. august, og vi

hadde 30 dager til å svare ut det som måtte komme.

Ekstern vurderer hadde mange relevante kommentarer, men for dne pharma var det viktigste at han eller hun vurderte preparatets som sikkert, Cmax var høyere enn publiserte Cmax (maksimal serumkonsentrasjon) for 0.4 mg IM! Men Legemiddelverket hadde 7 «outstanding questions» som vi måtte gjøre rede for. De var av en karakter som vi ville håndtere greit.

2018

Den neste milepælen var 120 dagers responsen fra Legemiddelverket («klokken» ble stanset etter 105 dager). Den kom i slutten av mars 2018 og vi fikk vite at mange av innvendingene var greit håndtert. Den viktigste tilbakemeldingen var at søker (dne pharma) måtte akseptere å gjennomføre en «post-marketing» studie av effekt og sikkerhet i en «real time world setting».

Parallelt med dette begynt kommentarer fra legemiddelmyndighetene fra noen av de 11 andre landene å renne inn. De mest urovekkende kom fra Storbritannia. De ville ha mer presise data for serumkonsentrasjonene de første minuttene etter at nesesprayen var gitt, og forfulgte dette intenst det neste halve året. De mente i april 2018 at serumkonsentrasjonene de første 2-3 minutter var for lave, og at produktet ville medføre «potential serious risk to public health». For å kunne svare ut dette, måtte vi gå i kjelleren etter all kunnskap og erfaring som vår gruppe hadde opparbeidet seg.

Mai gikk og vi kom ut i juni. Jeg fylte 70 år på denne tiden, og Anestesiavdelingen og Instituttet mitt på NTNU arrangerte et

Symposium:	
Nasal naloxone og blanda drops	
Torsdag 14. juni, kl. 10.00-15.30 Auditoriet Kvinne Barn Senteret (KBA)	
	
Nasal naloxone	
Chairman: Erik Solligård	
10:00 Welcome	Øystein Risa
10:03 Introduction	Magnus Strømmen
10:10 We need Forskningsposten for early phase studies	Ida Tylleskär
10:25 What did we learn about naloxone in Forskningsposten?	
10:45 Model informed naloxone dosing	Teijo Saari
11:05 From field studies to a clinical trial of naloxone	Arne Skulberg
11:25 Nasal naloxone clinical trial: Legal and ethical challenges	Jacob Hølen

Figur 3. Første del av programmet for symposiet «Nasal naloxone og blanda drops.

seminar i den forbindelse. Det handlet naturlig nok mye om nasalt nalokson (figur 3).

På middagen om kvelden 14. juni holdt Geir Simonsen fra dne pharma en tale til meg, og slapp da nyheten om at Ventizolve, som preparatet vårt het, hadde fått markedsføringstillatelse i 12 europeiske land! Kunne man få en bedre fødselsdags-presang?

Hva kommer i tredje og siste del av nalokson nesesprayhistorien?

Leserne kan se fram til fortellinger om «kartleggingsstudien» i ambulansetjenesten i Oslo, hvor vår gruppe i samarbeid med SERAF undersøkte bruk av nalokson ved overdoser i perioden 2014- 2019.

Historien om vår omfattende, kontrollerte kliniske utprøving av sprayen i ambulansetjenestene i Oslo og Trondheim, NINA-1 studien, kommer også.



Ventizolve kommer i et etui som passer godt i både bukselommer og små vesker!



Geir Simonsen (til venstre) har akkurat sluppet nyheten om at Ventizolve er godkjent som legemiddel i 12 europeiske land. Videre Ida, meg selv og Arne.

Avslutningsvis vil utviklingen i patent-situasjonen, internasjonalt samarbeid, akademiske meritter og formidling samt litt tanker om forskningsgruppedynamikk bli delt med dere.

Takk til Arne Skulberg, Ida Tylleskär og Bibbi Paust for verdifulle innspill

Referanser:

1. Dale O. Nasalt nalokson mot overdose - Første steg mot et kommersielt produkt. NAForum. 2021;34(2):24 - 34.

2. Dale O. [Myocardial infarction in the wilderness of Peru]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2015 Jun 16;135(11):1051-3.

3. Kunina I. Heroin Antidote Nasal Spray Under Development: The Guardian; 2014. Available from: <https://guardianlv.com/2014/06/heroin-antidote-nasal-spray-under-development/#Rh3dAK6wtQ8Z1jEM.99>

4. Tylleskar I. Nasal naloxone - A pilot study of the pharmacokinetics of a concentrated formulation. Trondheim, Norway: Norwegian University of Science and Technology 2017.

5. Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T, et al. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone [journal article]. Eur J Clin Pharmacol. 2017 May;73(5):555-562.

6. Skulberg AK, Tylleskar I, Nilsen T, et al. Pharmacokinetics and -dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: an explorative study in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jul;74(7):873-883.

7. Narcan FDA Approval History: Drugs.com; 2015. Available from: <https://www.drugs.com/history/narcan.html>

8. Strang J, Darke S, Hall W, et al. Heroin overdose: the case for take-home naloxone. BMJ. 1996 Jun 8;312(7044):1435-6.

9. Glende O. Development of non-injectable naloxone for pre-hospital reversal of opioid overdoses: A Norwegian project and a review of international status [Monography]. NTNU Open: NTNU-Norwegian University of Science and Technology; 2016.

10. McDonald R, Danielsson Glende O, Dale O, et al. International patent applications for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal: Exploratory search and retrieve analysis of the PatentScope database. Drug and alcohol review. 2018 Feb;37(2):205-215.

11. Strang J, McDonald R, Campbell G, et al. Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose: The Public Health Application of an Emergency Medicine. Drugs. 2019 Sep;79(13):1395-1418.

12. Skulberg AK, Asberg A, Khiabani HZ, et al. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose-a randomized controlled trial. Addiction. 2019 May;114(5):859-867.

13. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use: Procedures for marketing authorisation: European Commission; 2008 [Sept 12 2022]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en

Bactiguards unike belegg reduserer risikoen for sykehusinfeksjoner

Ge din pasient en ekstra beskyttelse mot sykehusinfeksjoner med Bactiguards infeksjonsforebyggende teknologi; Bactiguard Infection Protection (BIP).

Et patenterte belegg bestående av gull, sølv og palladium som i kontakt med væske skaper en galvanisk effekt som fører til at færre bakterier fester på produktet. Mindre mikrobiell adhesjon reduserer risikoen for biofilmdannelse og infeksjon.

Færre sykehusinfeksjoner bidrar til et redusert forbruk av antibiotika, reduserer behandlingskostnader og øker pasientsikkerheten.

Les mer om våre infeksjonsforebyggende løsninger www.bactiguard.com

Vår samarbeidspartner i Norge



1. Goldschmidt H, et al. Prevention of catheter-related infections by silver coated central venous catheters in oncological patients. Zentralbl Bakteriол 1995 Dec;283(2):215–23.

2. Harter C, et al. Catheter-related infection and thrombosis of the internal jugular vein in hematologic-oncologic patients undergoing chemotherapy: a prospective comparison of silver-coated and uncoated catheters. Cancer 2002;94:245–51.

3. Damas P, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by noble metal coating of endotracheal tubes: a multi-center, randomized, double-blind study. Ann. Intensive Care 12, 1 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00961-yl>.

4. Kai-Larsen Y, et al. Foley catheter with noble metal alloy coating for preventing catheter-associated urinary tract infections: a large multi-center clinical trial. Antimicrob Resist Infect Control 2021;10(1):40.



BIP Central Venous Catheter

Reduserer risikoen for CRBSI med 52 % og har vist en veldig god blodkompatibilitet^{1,2}.



BIP Endotracheal Tube

Reduserer risikoen for VAP med 53 %³.



BIP Foley TempSensor

Urinkateter med integrert temperaturovervåking reduserer risikoen for CAUTI med 69 %⁴.





Cyanokit

SERB

Antidot.

V03A B33 (Hydroksokobalamin, Vitamin B12)

PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 5 g:

Hvert hetteglass inneh.: Hydroksokobalamin 5 g, saltssyre.

Indikasjoner

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

Dosering

Startdose: Skal gis som i.v. infusjon i løpet av 15 minutter.**Voksne:** 5 g. **Barn:** Fra spedbarn til ungdom er startdosen 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g.

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

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

Tilberedning/Håndtering: Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 200 ml væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning er anbefalt), og medfølgende steril overføringskanylene 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 rekonstituerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at partikler ikke sees. Det medfølgende intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesialfilter. Infusjonssettet må primes med den rekonstituerte oppløsningen. Gjenta prosedyren om nødvendig med det andre hetteglasset.

Administrering: Til i.v. infusjon.

Forsiktighetsregler

Ved behandling av cyanidforgiftning må det øyeblikkelig sørges for frie luftveier, adekvat oksygenering og hydrering, kardiovaskulær støtte og behandling av kramper. Dekontaminering må vurderes ut fra eksponeringsmekanismen. Cyanokit erstatter ikke oksygenbehandling, og må ikke forsinke opstarten 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 forlenget 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 forsinkes ved først å måle laktatkonsentrasjonen i plasma. En nytte-risikovuidering, 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 blodtrykkseksjon 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.

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

Bivirkninger

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

Overdosering/Forgiftning

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

Egenskaper

Virkningsmekanisme: Basert på hydroksokobalamins evne til tett binding av cyanidioner. For å forme cyanokobalamin binder hvert hydroksokobalaminmolekyl 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 ørkenen (4 dager utsatt for temperatur fra 5-60°C) og frysing/opptining (15 dager eksponert for temperaturer fra -20°C til 40°C). **Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel:** Ved 2-40°C er kjemisk og fysisk bruksstabilitet av ferdigblandet oppløsning 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene. Den bør normalt ikke være lengre enn 6 timer ved 2-8°C.

Andre opplysninger

Fysisk inkompatibilitet (partikkeldannelse) er observert når oppløst hydroksokobalamin blandes med diazepam, dobutamid, dopamin, fentanyl, nitroglyserin, pentobarbital, natriumnitritt 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 (helblod, røde blodlegemer, blodplatekonsentrat eller fersk frosset plasma) og hydroksokobalamin administreres samtidig, anbefales bruk av separate, intravenøse tilganger (fortrinnsvis på kontralateral ekstremitet).

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

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 27.11.2018

Cyanokit, PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:

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

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

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

³ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

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



20/08/NO/CYA/001