



# NAForum



37-4  
2024

Medical Mission to Gaza

Når flammene slokner, hva nå? – En historie om det å være pårørende

Vitnesbyrd fra Sudan – En observasjon fra Leger Uten Grenser





# ImmunoCAP Tryptase-test

Unik markør for alvorlige reaksjoner / mastocytose.

ImmunoCAP<sup>™</sup> 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.<sup>1-3</sup>

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

ImmunoCAP<sup>™</sup> 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.<sup>1</sup> Et vedvarende forhøyet basalnivå av tryptase er en indikator på mulig mastocytose.<sup>1,3</sup>

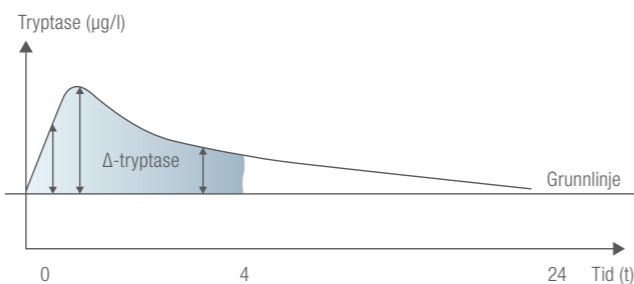
## Tryptase (hva og når)

### Forbigående forhøyet tryptasenivå

- 15 minutter til 3 timer etter reaksjonen<sup>1,2</sup>

### Etabler tryptase basalnivå

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



## Referanser

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

Finn ut mer på [thermoscientific.com/phadia](http://thermoscientific.com/phadia)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

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



## NAForum

Tidsskrift for Norsk anestesiolgisk 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	Svein Arne Monsen Nordlandssykehuset svein.arne.monsen@legeforeningen.net
Nestleder	Randi Marie Mohus St Olavs hospital randi.marie.mohus@legeforeningen.net Kontakt mot Anestesiutvalget
Kasserer	Erling Haug Holen Stavanger universitetssykehus erling.haug.holen@legeforeningen.net Kontakt mot Smerteutvalget
Sekretær	Ingrid Fæhn Brekke Oslo universitetssykehus Ullevål ingrid.fahn.brekke@legeforeningen.net Kontakt mot Akuttutvalget
Medlemssekretær	Vegard Tørå Dokka Sørlandet sykehus Arendal vegard.tora.dokka@legeforeningen.net
Høstmøtesekretær	Oda Uhlin Husebakk UNN Tromsø oda.uhlin.husebakk@legeforeningen.net
Styremedlem	Kirsten Brun Kjelstrup UNN Tromsø kirsten.brun.kjelstrup@legeforeningen.net Kontakt mot Intensivutvalget
Styremedlem	Markus Heiskanen Sørlandet sykehus majheiskanen@gmail.com Kontakt mot FUNAF

**Design/layout**  
Apriil Media  
www.apriil.no

**Forsidebilde**  
«Welcome to Gaza» av MO & AFK  
Foto: Øistein Jakobsen

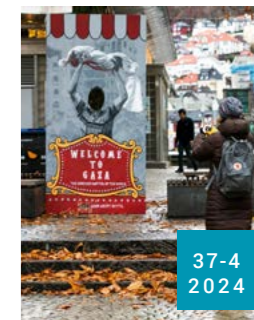
**Annonser**  
Apriil Media  
www.apriil.no  
media@apriil.no

**NAForum på internett**  
[www.nafweb.no](http://www.nafweb.no)

## INNHOOLD

NAForum, Vol 37; 2024, nr. 4

- 4 Lederen har ordet
- 5 Redaktøren har ordet
- 6 Styrets hjørne
- 7 Høstmøtet 2024
- 8 Medical Mission to Gaza
- 14 Historien om en nesenspray – del 3 av 4
- 26 Klinisk forskning på akutt intermitterende porfyri og bruk av karbohydratrik kost som behandling
- 30 Global anestesi ur ett nordiskt perspektiv
- 33 Når flammene slokner, hva nå?  
– En historie om det å være pårørende
- 37 Vitnesbyrd fra Sudan – En observasjon fra Leger Uten Grenser



37-4  
2024



nafweb.no

NR 4 2024

## Bli medlem i NAF

**Fullt betalende medlemmer (spesialister)** kr 9 990  
**Medlemmer uten spesialistgodkjenning:** kr 8 830  
**Nyutdannede leger i tre år etter avlagt embetseksamen:** kr 7 500  
**Stipendiater i full stilling:** kr 7 500  
**Medlemmer bosatt i utlandet:** kr 503  
**Studentmedlemmer:** kr 760

[www.legeforeningen.no/medlem/medlemskap/kontingent/](http://www.legeforeningen.no/medlem/medlemskap/kontingent/)



**Svein Arne Monsen**  
Leder, Norsk anesthesiologisk forening  
leder@nafweb.no

## Lederen har ordet

# Beredskap og resiliens

Det er tidlig morgen, og det er mørkt ute når jeg sitter her og skriver denne lederen. Lengst nord er vi snart inne i den tiden da dagene ikke fører med seg ordentlig dagslys. På Vestlandet er det storm, store nedbørmengder og springflo – gult farevarsel.

Tidligere denne uken tror jeg vi opplevde en av de mest kritiske situasjonene hva gjelder at samfunnet ble satt ut av stand til å ivareta liv og helse: I timevis fungerte ikke nødnummeret 113 slik det skulle. Målet om at 90 % av 113-samtalene skal besvares innen 10 sekunder kan man si mye om, men nå var tilgjengeligheten for å få hjelp redusert i timevis; og det i hele Norge. Årsaken skal visstnok ha vært et strømbrudd på en sentral. Syke mennesker ble bedt om å møte opp fysisk om de trengte hjelp. De sykeste klarer ikke det. Vi får nok aldri svar på hvilke helsemessige konsekvenser denne hendelsen hadde.

Det beskriver i klartekst sårbarheten i samfunnet. Det er uhyre viktig at disse sårbarhetene identifiseres, og at man systematisk reduserer risikoen for at slike hendelser inntreffer. Når hendelsen først har inntruffet må vi ha gode planer slik at konsekvensene ikke blir uakseptable. Det er dette som er beredskap.

Det er krig i Europa, og det sikkerhetspolitiske verdensbildet er mer uklart enn det har vært på lenge. Forsvaret rustet opp og forsøker å vekke det sivile samfunnet om truslene vi står over for. Dette preger også programmet når vi er på faglige møter og konferanser.

Det er imidlertid av stor betydning at vi tar inn over oss at helsemessig beredskap er mer enn krig og massetilstrømming av skadede pasienter. Jeg anbefaler dere å lese den forholdsvis nye Stortingsmeldingen: «En motstandsdyktig helseberedskap. Fra pandemi til krig i Europa».

I tillegg til krig og pandemi omtales nettopp digitale trusler og sårbarheter, forsynings-sikkerhet (legemidler og medisinsk utstyr), trygg vannforsyning og atomberedskap. Stortingsmeldingen oppsummerer utfordringene i den helsemessige beredskapen og gir en retning på hvilke tiltak som må settes inn.

Utfordringen er å sette av tid og ressurser til å planlegge for det som kan skje i en tid der helsetjenestene er under press for å ivareta de oppgavene som faktisk er der hver dag. Jeg synes å oppleve en slags fatigue hos mange helsearbeidere. Det kan

virke som om den totale belastningen både på systemet og enkeltindividene allerede er på strekk. Det handler om *resiliens*. Å øke enkeltindividet og samfunnets resiliens er grunnleggende for å øke vår beredskapssevne, og må prioriteres.

Vi anestesileger er viktig i nesten alt beredskapsarbeid i helsetjenestene. Det er grunnen til at vi for første gang har tatt dette inn i Norsk Standard for Anestesi. Da må vi også være på de arenaene der beredskap diskuteres og planlegges. Så må vi bygge resiliens ved å være gode fagmiljøer på trygge arbeidsplasser. Slik kan vi også bygge opp hverandre som enkeltindivider som tåler å stå i de ekstraordinære situasjonene.



**Anne Berit Guttormsen**  
Redaktør, NAFForum  
anne.guttormsen@helse-bergen.no

## Redaktøren har ordet

# «Enten finner vi en vei, eller så bygger vi en»\*

Det er desember, snart jul. Jeg ferierer på fjellet, Geilo. Men har jo aldri helt fri. Jeg har lovet NAF leder at jeg skal lage et julenummer av NAFForum. Kunne kanskje heller tenkt meg en skitur i fantastisk vær og tretten minusgrader. Sliter med å få sammen et nummer som skal være sånn ca 40 sider. Men det er utrolig hva som går hvis en graver dypt nok. Gled deg, noen kolleger er lette å be og redder meg hver eneste gang. I julenummeret kan du lese om naloxon neseppray, porfyri, kommunikasjon når en av dine nærmeste er syk, høstmøtestoff m.m. – nå er det jo 40 sider jo!

Du lurert sikkert på hvorfor jeg har valgt sitatet «*Enten finner vi en vei, eller så bygger vi en*». Sitatet kommer fra hærføreren fra Kartagi, Hannibal (247–183 f.Kr.) som ble sett på som tidens største taktiske genier som alltid klarte å finne en ny og uventet vei for å angripe fienden. Da det viste seg umulig å beseire Roma sjøveien, overrasket han romerne ved å føre hæren med kamplefanter over Alpene. Hannibal okkuperte store deler av vår tids Italia i 15 år.\*\*

\* Sitat: Hannibal (247–183 f.Kr.)

\*\* <https://historienet.no/samfunn/politikk/politikere/tolv-udodelige-sitater>

Jeg leder anestesigjengen på UiB. Jeg kjemper for faget anesthesiologi, jeg protesterer heftig mot at faget vårt vingeklippes, mot at stillinger ikke fornyes. Jeg får ikke gjennomslag for at anesthesiologi egentlig er fire fag og at vi har en finger med i spillet i driften av ethvert sykehus. Fakultetsdirektøren forteller meg vennlig at jeg må tenke strategisk. Jeg har ennå ikke funnet veien, men kanskje jeg skal bygge en ny vei som Hannibal. Jeg har i alle fall ikke tenkt å gi meg.

God jul og godt Nyttår

Desember 2024

**AB**





**Kirsten Kjelstrup**  
Styremedlem  
kirsten.kjelstrup@gmail.com

## Styrets hjørne

# Hansken er kastet

Årets årsmøte i NAF var preget av et usedvanlig godt oppmøte og en særdeles livlig atmosfære. Blant de vedtakene som ble fattet, var beslutningen om å budsjettere med et negativt regnskap for 2025. Selv om foreningen ikke har som mål å skape overskudd, har egenkapitalen økt jevnt de siste årene. Styret foreslo derfor å bruke noen av midlene til å stimulere økt aktivitet i underutvalgene, gi økonomisk støtte til medlemmer som representerer NAF på internasjonale møter, og øke budsjettposten for underholdning på høstmøtet. «Mer brød og sirkus», oppsummerte styreleder Svein Arne Monsen.

En ny budsjettpost vil også bli introdusert nå som FuNAF er gjenopprettet. Legeforeningen krever at medlemmene er tilknyttet en fagmedisinsk forening, og disse foreningene skal ha et eget fagutvalg for leger i spesialisering (Fuxx). Markus Heiskannen er styreleder i FuNAF.

En av hovedsakene fra styret var lanseringen av strategiarbeidet i NAF. Selv om visjoner og målsetninger ofte kan oppfattes som pompøse floskler, er det viktig å holde fokus på kvalitet og pasientsikkerhet i en arbeidshverdag som stadig påvirkes av reguleringer, omstillingskrav og IKT-systemer. Styret presenterte et utkast til verdigrunnlag og visjon, og fikk årsmøtets støtte til å starte arbeidet med et strategidokument. Vi planlegger nå et oppstartsmøte med underutvalgene i januar på Legenes hus.

Mot slutten av møtet diskuterte vi hvordan vi kan øke deltakelsen på høstmøtet. Flere opplever at arbeidsgivere ikke reduserer driften de dagene møtet pågår, noe som gjør det vanskelig å få fri. Mange mente at LIS deltar sjeldnere enn før og etterlyste årsaker til dette. Det ble foreslått å sende ut en spørreundersøkelse blant medlemmer og ledere for å kartlegge hva som påvirker påmeldingene. Høstmøtet er vår viktigste plattform for faglig utvikling og nettverksbygging, og årsmøtet ga styret i oppdrag å foreslå tiltak for å styrke deltakelsen og engasjementet, med mål om å doble den fysiske deltakelsen i løpet av tre år. Dette skal inkluderes i strategidokumentet.

På årsmøtet fikk Anne Berit Guttormsen en stor takk og varm applaus for sitt arbeid med medlemsbladet du nå holder i hånden. Dette er antakelig det siste nummeret med Anne Berit som redaktør, og vi er på jakt etter en erstatter. Styret er enige om å beholde papirversjonen av medlemsbladet og ønsker en redaksjon med medlemmer fra flere foretak. Hansken er kastet.



**Oda Husebakk-Wiik**  
Høstmøtesekretær  
oda.uhlin.husebakk@legeforeningen.net

# Høstmøtet 2024

Vi nærmer oss desember, og planleggingen av neste års høstmøte er allerede godt i gang. Årets høstmøte kan med rette omtales som en stor suksess. Personlig sitter jeg igjen med mange nye bekjenskaper, gode samtaler, nyttige læringsmomenter og ny tilegnet kunnskap jeg gjerne vil dele videre med kollegaer som dessverre ikke hadde anledning til å delta.

Som et steg videre ser vi fremover mot hvordan vi kan forbedre høstmøtet ytterligere. I år valgte vi å starte programmet relativt tidlig, og kommer til å ha dette i bakhodet når vi legger ned programmet for neste år. Når neste års høstmøte avholdes i Trondheim, har vi bestemt oss for å legge det til Thon Hotel Lerkendal. Vi har som mål å starte programmet på onsdag slik at det vil være mulig å komme seg dit i god tid før åpningen.

I år fikk vi også flere tilbakemeldinger på behovet for utskrevne programmer. For

neste år vurderer vi derfor å inkludere en QR-kode på baksiden av navneskiltene som leder deg direkte til det digitale programmet. I tillegg vil vi plassere programmet mer synlig rundt om i lokalene og markere frie foredrag bedre for å tydeliggjøre hvilke abstracts som presenteres hvor.

Kveldssesjonene har tradisjonelt sett startet 18.30, men ettersom ordinært program har vært ferdig klokken 17, har mange dratt før kveldssesjonene starter. Dette vil vi forsøke å endre på til neste år for at flere skal kunne få med seg disse verdifulle bidragene.

Vi har satt oss som ambisjon om å doble antall deltagere i løpet av de neste par årene, dette fordrer at ledere rundt om i landet tillater sine ansatte å dra. Vi ser også på muligheten for utvide fredagsprogrammet, slik at kan få mest mulig utbytte av oppholdet sitt. Dette vil gi mye tilbake til avdelingene, og jeg mener dette kan anses som en god faglig og sosial investering.

Også i år har vi vært svært heldige med antall utstillere. Takket være Kongress & Kultur har vi klart å skape økonomisk rom for et høstmøte av høy kvalitet. Utstillingsområdet var også godt besøkt, noe som gir grunn til å takke alle medvirkende – både firmaene som deltok og dere som tok dere tid til å engasjere dere i utstillingen. Vi er dog hele tiden åpen for innspill til hvordan vi kan engasjere enda flere deltakere, så dersom du sitter igjen med en idé er du hjertelig velkommen til å sende den til meg.

Til slutt vil jeg gjerne rette en stor takk til alle som har kommet med tilbakemeldinger. Disse er uvurderlige for meg i arbeidet med å gjøre høstmøtet stadig bedre i fremtiden. Dersom du har tilbakemeldinger må du gjerne ta kontakt med meg på e-post.

Takk for i år kjære kollegaer, og riktig god jul når den tid kommer.

## NAForum gratulerer prisvinnere på høstmøtet

**Ane Marthe Helland, Norsk Luftambulans, Bergen**  
«Remarkable lack of temperature drop in shivering, healthy volunteers»

**Jinyang Yu, NTNU**  
«Kontinuerlig 3D transøsofageal ekkokardiografi og dyp læring for overvåking av venstre ventrikkelfunksjon hos postoperative intensivpasienter»

**Ida Høy Færden, UiO**  
«Microdialysis and tissue pCO<sub>2</sub> as a tool for liver assessment during ex situ machine perfusion – a porcine study»

**Nirooshee Bronebakk, Bærum Sykehus, Vestre Viken**  
«Laparoskopi i regional»





**Jonathan Mathers**  
Senior Consultant

Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Haukeland University Hospital  
jonathanmathers@me.com

# Medical Mission to Gaza

## Preparation

What a relief.

Christmas – done. New Year – survived. Time to pause, recharge and be ready for the high tempo that is so characteristic of January.

A new message on the anaesthesia group chat. This time it's not a funny image or reference to a 'pertinent' news article but a request for help. A medical non-governmental organisation (NGO) needs anaesthetists to go to Gaza. Is anyone interested? Not sure what I was thinking at the time but, somehow, it seemed the only logical thing to do. I say yes and so the journey begins.

The conflict in Gaza has been raging now for nearly four months and much of northern Gaza has been overrun. The progress of the IDF seems to be unstoppable. The NGO, MedGlobal, says they are planning four missions into Gaza and I'm to go with team 3 – the plan is to be there in early March. Several weeks go by and nothing is heard from the NGO. Looking at the progress of the Israeli Defence Force (IDF) I figure that it's because the IDF will have taken all of Gaza by then and there won't be any place for us to go. Then, in late February, the email arrives – the mission is a go, be in Cairo for 4th March. Now the panic buying begins – we are told we need to be self-sufficient for two weeks. We also need to bring everything we need to our jobs – assume there is nothing available.



Exterior view of Al-Aqsa Hospital, Deir-el-Balah, Gaza.

Naturally, this presents a challenge. Anaesthesia is a very equipment-dependent specialism. I've used lots of anaesthesia machines over the years from lots of different manufacturers. They come in all shapes in sizes but all have one thing in common – none are going to fit in a suitcase. Luckily, regional anaesthesia is my interest and the NGO has said they are taking some portable ultrasound units.

Time is short – I contact the hospitals department for aid to developing nations. They'd love to help but are worried they won't be able to get the kit I want in time (nothing crazy – local anaesthetics, needles and so on). There's really only one thing to do. If anyone was wondering why the stocks went awfully low very quickly at the end of February on some rather specific items (spinal needles for example) – that was me.

## Ready to deploy

With time running out and just a few days to go it looks like everything is ready. I'm fully packed and just inside the weight limit so it's off to Cairo to meet the rest of the team. We are a mixed bunch – a surgeon, two ED doctors, a gynaecologist, a photographer (we told the authorities he was our logistics expert) and a mental health specialist. Our first briefing, over Teams, is from the UN and is focused on security. In short – there isn't any. South of Wadi Gaza (the river that divides Gaza east to west south of Gaza City) is declared extremely dangerous and north of Wadi Gaza is black. Black indicates that even the UN won't operate there. It is also made very clear that there is no evacuation system in place. We can get in but no one can get us out if we need evacuating. If we get sick we will have to use the health system that the Palestinians have. Except they don't have one. Our second briefing is with the WHO and now it's just for the emergency medical teams. This time there is just us and another team from Jordan – Project Hope. There is one lone man, Florian, a German orthopaedic surgeon coordinating all the medical teams in Gaza. He looks tired and frustrated but also determined. He is very candid – Hamas isn't a threat as they want us there but don't cross the IDF. It seems so totally bizarre that a terror organization isn't the threat but a modern army controlled by a democratic government with supposedly Western ideals.

The next day, very early, we set off – a convoy of overloaded buses with UN markings on the twelve-hour journey to the southern border of Gaza. The convoy is long as it's not just the medical teams but logistics experts, sanitation, bomb disposal

and communications among others. There are multiple checkpoints because of the precarious security situation in northern Sinai but we reach the border in time to cross. This alone takes another two hours but it's never really apparent why – everything seems so opaque. Eventually we have crossed the border and are in Gaza. We might as well have gone to the moon. Our passports are now stamped with a State of Palestine stamp – rendering them useless if you want to travel to USA (or so I'm told). There is a strange stillness to Gaza – everything is covered in dust and looks worn, there is no electricity and there is the constant buzz from Israeli drones overhead. It is annoying in the extreme, and scary too, but the Palestinians seem unaffected.

We have to now collect our luggage – everything has been opened and inspected by the border control. The Palestinians are terrified of spying from the IDF. We travel with eight iPads and Butterfly ultrasound probes so I spend a half hour demonstrating each and every one to the border guards. They are friendly but wary – it's clear they want us there to help but are on the watch for espionage. The sun is now beginning to set so we need to make our way to our base near the coast in Al-Mawasi. Our minibus is ready with some nice bullet holes in the side and we drive at speed away from Rafah. As we clear the border checkpoint we nearly collide with a truck carrying bags of grain. On the back is a guard with an AK-47 – he fires up into the air to scare away thieves. It starts to feel very real, very quick.



Team anaesthesia at Al-Aqsa from left to right: Mahmoud (Head of Department), Abed, Author and Izzeddin. Photo: Tom Lewendon.





Performing regional anaesthesia on a multi-trauma patient. Photo: Tom Lewendon.

The drive to our base is horrendous – although relatively untouched by fighting according to the news, the town of Rafah is overrun by people. They have nothing to do so just sit along the roads and watch. We pass UN schools that have become makeshift apartment blocks, and the sheer human pressure is enormous and claustrophobic. Outside of Rafah are the tent cities – thousands of makeshift homes constructed from wood poles with plastic tarpaulin over them. The logos of

aid organisations are apparent over all of the tarpaulin – WHO, Save the Children, World Food Program, World Central Kitchen... it goes on as far as the eye can see.

Eventually we reach our base in Al-Mawasi. We aren't alone. The majority of aid organisations based in Gaza have their bases in the Al-Mawasi strip – an unofficial safe haven that once was where Gazans would holiday as it has relatively little industry

and is next to the coast. We can see Medicins-sans-Frontiers flag waving in the distance. A quick unpacking and a late evening brief before we try and grab some sleep. The plan is to leave for Al-Aqsa Hospital – about mid-way along the strip. It has become the de facto trauma hospital because of its location and the site of greatest need for foreign doctors.

Boom. The whole house shakes.

Apparently, the bombing is always worst in the night. Our driver and security officer says they are bombing Khan Younis north of us. It's about four kilometers away. His tone is deadpan. This is apparently normal.

### Going to the hospital

Early in the morning we get ready to move to Al-Aqsa hospital in the middle area of Gaza – north of Khan Younis but south of Gaza city. We were originally going to the European General Hospital near Rafah but there is a greater need for us in Al-Aqsa. Our route is cleared with the IDF (all movements must be approved by the IDF or risk being fired upon) and we start the 45 minute drive to the hospital. Peering through the windows it is hard not to just stare at the human misery and destruction. Donkeys with visible ribs from starvation pull carts past ramshackle tent cities with

throng of people queuing for basic necessities – water and food. There is the overpowering smell of sewage everywhere. Buildings rendered to ruins line the roads to the hospital. We slow to a walking pace several times as the roads are blocked with the throngs of people. Most pay no attention to our passing.

Eventually, we arrive at the hospital which is overrun with people. What before was simply a small hospital has become the primary trauma facility for the middle part of Gaza and almost a million people. In addition, it has also become home to thousands of people seeking refuge from the conflict – by living in the shadow of the hospital they hope they are safe from IDF airstrikes. Overhead is the continual buzzing of a low flying IDF drone. It's so low that you can easily see it with the naked eye.

I'm shown where I can leave the equipment I've taken with me and then to the main operating department. We're actually in the women's health building as the main operating theatres were undergoing a full maintenance overhaul when the war broke out and are unusable. The surgical capacity of the hospital has been reduced to two functional operating rooms and four smaller dressing-rooms (originally birthing rooms) but there are plenty of staff around. Nasser and Al-Shifa hospitals are non-functional so many of their staff have moved to Al-Aqsa to continue working. They work full shifts as if it was a normal day for no pay. They each give their own reasons why they work but fundamentally it's because they feel a duty to serve. They get some limited Wi-Fi access, sporadic food from World Central Kitchen and the ability to charge their phones but that's it.

### Starting to work

The pace of work seems slower than I expected, the cases less severe somehow. I'm isolated in the surgical department – the emergency department is in another building. After a while one of the anaesthetists takes me there to see around and it is total chaos. He is very clear with me – if a crisis occurs we must stay in the operating department. Each new strike from the IDF brings in a flood of people and it can be overwhelming – and dangerous. I spot one of my emergency department colleagues and they begin to give an explanation as to the relative calm in the operating department – people are dying before they can get to the hospital. It can take upwards of an hour to drive a patient to the hospital and the ambulances don't always know where to go (there's no functioning mobile phone network). It means that the only ones who survive have relatively minor



Teaching ultrasound principles in between cases. Photo: Tom Lewendon.



injuries. There's no neurosurgeon in the hospital and no functioning CT scanner either. All head injuries have to be palliated.

We head back to the main surgical department through the throngs of people lining the hallways. There are patient beds everywhere there is physical space. Some are patients but others seem unharmed and are possibly just seeking refuge. Some have gone so far as to construct tents inside the hospital itself. On my way back to the department I nearly crush a toddler who has crawled under a tarpaulin into the stream of people moving around the hospital.

Back in the department I focus on assisting as best I can but it's clear the doctors are more than capable. They joke about how much of the medicines they use are donated – they often aren't totally sure about the medications as the text on them isn't in Arabic or English. I take a little look through their drugs cupboard and find medicines from Czechoslovakia (good), Vietnam (not good) and China (50/50 chance it will work). They have modern anaesthesia machines and use primarily Isoflurane – inducing anaesthesia with Propofol or Ketamine as they see fit. Everything is reusable. Everything. They have a clear plastic box in the corridor with a blue fluid in it – they call it Sibex. Anything that can be reused goes in – surgical staples, needles, scissors – anything. If you need anything sharp all you do it grab a pair of tongs and pull it out. I tell them how I'm not allowed to wear a watch at work because of the 'bare below the elbows' infection policy and they burst out laughing. Up to that point making them laugh a little is probably the most constructive thing I've done. I'm actually

struggling a little to find out what I can do here – I'm totally dependent on them to do anything as I don't speak Arabic. I actually feel more of a hindrance than a help.

### Doing something useful

We take a pause between cases and I rummage around in my bag and pull out the Butterfly ultrasound and iPad. Two of the doctors faces light up. They have no functional ultrasound and they're desperate to learn. We fire up the system and get to work – we're going to put blocks in all the patients we can who come to theatre. Finally, I've found something that makes me feel useful. The teaching isn't easy but they are very keen. By now the day has started to end and it's time for us to leave

– the IDF has a strict night curfew. Moving at night is an absolute no-no.

Arriving back at base I realise just how exhausted I am. I've been on raw adrenaline since 6am, haven't eaten or drunk all day. I drink some water and inhale a protein bar before I sleep from exhaustion.

Another 6am start. The others have woken before me – apparently it was an active night with significant number of air strikes. They're surprised I slept through it all. We pack up again and head to the minibus to the hospital. We arrive in much the same way as before but this time I'm more focused and prepared for the work. I head to the department and we get to work with



Going mobile and performing regional anaesthesia blocks on patients in pain on the wards.  
Photo: Tom Lewendon.

teaching ultrasound. This is where I'm going to set my focus for my time in Gaza. There aren't many cases per day, which seems rather strange to me, and I ask them what seems to be going on. Abed, one my new 'trainees', explains that they often can't find the patients – the surgeons identify a patient and plan an operation but the patients don't have a fixed place on a ward. A typical note to locate a patient will say 'Patient Mohammed, about age 22 wearing a red jumper with an arm fracture on the fourth floor stairwell near the pillar'. Izzeddin, my other trainee, says they also aren't always sure what operation they'll be doing until they get to the operating theatre – there is no functional X-Ray machine in the hospital so they have to use the C-arm once the patient is asleep to actually plan the operation.

The slow pace continues but we make a decision that time is short and three cases a day isn't going to help them progress quick enough. So, we agree upon a roving a regional anaesthesia service. Izzeddin and Abed locate patients throughout the hospital and we go and deliver regional anaesthesia. It breaks all the rules of safety and monitoring. It is also wonderful. We start to get a higher tempo of cases and I see real progression in them both.

### Time to return home

That was pretty much my time in Gaza. Days followed a similar pattern but the cases themselves varied dramatically. Eat, sleep and repeat. Or rather, don't eat (I lost my appetite during my trip and lost 4kg), don't sleep (the constant nighttime fighting was tough to adjust to) and repeat. It soon became time to return home and I feel plagued with guilt. I get to return home to safety and a heroes welcome for just a few

days in a war zone. This is a conflict that they live and work through every day. I don't feel like I've done enough and wish I could do more but it is time to leave. We say our goodbyes and I give them every last thing I have – food, powerbanks, clothes, my watch and even my old 'lucky' stethoscope I've had since medical school. The trip back to Cairo goes much easier – we fly through security checkpoints and are soon back into normality.

By the time I'm home the guilt has grown even more – guilt for leaving colleagues and genuine heroes behind. Guilt for putting such an extra load on my family. Guilt for not being able to do more. My saving grace is the patchy contact I have with Gaza through Whatsapp. I try and keep up the teaching by making videos for them on blocks and techniques and give feedback on the videos they send back to me. I receive a message from Abed – he's managed to do an entire case on regional anaesthesia alone and he had to tell me. The patient had no pain and needed no sedation he says. He'll never see it but I'm glowing with pride and gratitude to all my teachers who taught me how to teach. In one short audio message he swipes away most of the guilt. I'm eternally grateful.

I follow the news daily, hoping for the end to the conflict. The plight of the people of Gaza is always portrayed as a people caught between the warring parties of Hamas and the IDF. Passive, weak and broken. There is another side to that narrative. There is caring, compassion and professionalism. There is competence. There is a willingness to learn – even in a warzone. There is a future. The anaesthetists of Al-Aqsa are a symbol of that. This article is dedicated to them.



Ola Dale

Professor emeritus, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU  
ola.dale@ntnu.no



Arne Skulberg

Anestesilege, Luftambulansesavdelingen, Prehospital klinikk, OUS  
arne.skulberg@gmail.com



Ida Tylleskär

LIS-lege, Indremedisinsk avdeling, Orkdal sykehus, St. Olavs hospital  
ida.tylleskar@ntnu.no



# Historien om en nesespray: Fra laboratoriestudier til gatene i Oslo og Trondheim

## Del 3 av 4

I de to første delene av denne historien redegjorde vi for utviklingen fra idé til at nesesprøyen med nalokson mot heroinoverdose fikk markedsføringstillatelse basert på studier av friske frivillige (1, 2). Det har jo gått noen år siden dette ble skrevet, så en oppsummering er på sin plass:

Rundt 2012 utviklet vi en spesialtilpasset nasal nalokson nesesprayformulering til kameratbruk ved opioid overdoser. Vi gjennomførte deretter en rekke utprøvinger i friske frivillige for å bestemme farmakokinetiske variabler som biotilgjengelighet av nesesprøyen (sammenligner med intravenøst nalokson). Vi bestemte maksimal serumkonsentrasjon (Cmax), og tiden det tok for å nå denne (Tmax), og vi sammenlignet nasal nalokson med intramuskulær (3-5) administrasjon. Vi studerte også naloksons virkning (farmakodynamikk) ved å måle endringer i pupillestørrelse hos friske frivillige som ble sedert med remifentanylinfusjon (6-8). Vi startet i 2015 samarbeide med et norsk, farmasøytisk nisjefirma, dne pharma, for å utvikle nesesprøyen til et kommersielt produkt. Vi sto for

gjennomføringen av en omfattende farmakokinetisk studie som var hovedunderlaget for søknad om markedsføringstillatelse (9). I juni 2018 fikk produktet markedsføringstillatelse i 12 europeiske land under navnet Ventizolve (Respinal i Sverige)! Veien fram til denne milepælen var lang og kronglete; kartet hadde ikke vist alle hindringene vi måtte overvinne.

Men fra første stund, allerede i 2011, var planen at prosjektet skulle krones med en randomisert, kontrollert klinisk utprøving av nesesprøyen. Vi var uenige med den rådende oppfatningen at serumkonsentrasjonsmålinger av nalokson i friske frivillige var tilstrekkelig grunnlag for sikker dosering ved virkelige overdoser. Vi mente det ville være uetisk å ikke gjennomføre en utprøving av sprøyen i ambulansetjenesten ved opioid overdoser. Studien fikk etter hvert navnet NINA-1 studien (NTNU Intranasal Naloxone Study 1).

### Observasjonsstudien

Men før vi går videre med fortellingen, vil vi redegjøre for en annen viktig studie med arbeidstittel «Kartlegging av opioidoverdoser i Oslo sentrum». Det var en forstudie til NINA-1. Studien var Arnes idé, og det ble avdelingsoverlege Anne-Cathrine

Braarud ved Oslo Universitetssykehus (OUS) som tok ansvaret som prosjektleder. Studien var et samarbeid mellom OUS, NTNU og Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF) med en gjennomarbeidet avtale i bunnen. Våre partnere i SERAF var Thomas Clausen, Philipp Lobmaier og Desiree Madah-Amiri Eide.

Det var en prospektiv observasjonsstudie av pasienter som ble behandlet med nalokson av Sentrum ambulansesetasje i Oslo over et tidsrom på 5 år (1. januar 2014 til 31. desember 2018). Det kortsiktige målet var å etablere et vitenskapelig grunnlag for valg av naloksondoser i NINA-studien, mens det langsiktige målet var å studere dødelighet i pasientgruppen. Vi skulle samle inn identifiserbare pasientopplysninger og demografiske data fra overdosehendelsene, for senere å koble individene mot Dødsårsaksregisteret. Forberedelsene startet i 2013, og protokollen ble sendt til REK (Regional etisk komité) i slutten av januar 2014. Vi fikk fritak fra taushetsplikten og krav om informert samtykke mot at alle deltakere fikk informasjonsskriv med mulighet til å trekke seg etterpå. Vi ba om en oppfølgings-tid på 30 år med hensyn til kobling til Dødsårsaksregisteret, men REK mente at 10 år var nok.

Tabell 1. Transporttiltak etter at behandling på stedet ble avsluttet. Modifisert fra (10) og publisert med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Informasjon om transport	100 % (n=2215)
Forlatt på stedet	571 (1264)
Sprøyterom eller helseinstitusjon	49.6 (627)
Offentlig sted, hjemme, annet sted	50.4 (637)
Legevakt	28.1 (623)
Akuttmottak	12.9 (286)
Transportert hjem, til avrusningsinstitusjon eller annet sted	1.9 (41)
Døde	0.05 (1)

Tabell 2. Prediktorer for transport fra hendelsessted til videre medisinsk behandling. Modifisert fra (6) og publisert med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Prediktor	Ujustert			Justert		
	OR	95% KI	P verdi	OR	95% KI	P verdi
Sprøyterom						
Lukket	1.38	1.03 – 1.86	.03	1.40	1.04 – 1.89	.03
Åpent	ref	-	-	-	-	-
Vinter	1.12	0.76 – 1.64	.58			
Resten av året	ref	-	-	-	-	-
Offentlig rom	1.64	1.16 – 2.32	.006	1.66	1.17 – 2.35	.005
Privat / annet	ref					

OR = odds ratio, CI = konfidensintervall. Vinter: desember, januar og februar (6).

For å kunne sikre både kontinuitet i arbeidet og kvalitet av databasen, ble studiesykepleier Tomas Drægne ved Ullevål hyret inn i 20% stilling. Han hadde hatt lignende oppdrag før, og gjennomførte sin del av studiearbeidet på en utmerket måte i nært samarbeid med Arne. Det var mye etterarbeid med papirjournalene, for eksempel var ikke alltid pasientidentifikasjonen ført

inn i det elektroniske journalsystemet AMIS (Akuttmedisinsk informasjonssystem).

Tabell 1 viser at nesten 60 % ikke ble transportert videre etter at akuttbehandlingen på stedet var avsluttet, knapt 1/3 del gikk til Legevakt og 13% ble innlagt. Alle unntatt en overlevde (10). I tabell 2 ser vi at sjansen for transport var økt med 40 %

(=R 1.4) når Sprøyterommet var stengt, og at det var 60 % høyere sjanse for transport fra hendelser på offentlig sted sammenlignet med private hjem. Dette er jo ikke uventet, men nå ble det dokumentert (6).

Vi registrerte i alt 2215 overdosehendelser hvor det ble gitt nalokson, derav 2032 med kjent fødselsnummer. Mange av deltakerne hadde flere overdoser. Å analysere dette materialet var ikke for amatører. Vi startet derfor samarbeid med professor Linn Gjersing på Folkehelseinstituttet. Hun ga et uvurderlig tillegg til kompetansen til Fridtjof Heyerdahl (OUS) og Lars Petter Bjørnsen (St.Olavs Hospital/NTNU).

I dette uselekterte materialet av mistenkte opioidoverdoser var gjennomsnittsalderen 38 år (70 % menn), median Glasgow Coma Scale (GCS) 4 og median pustefrekvens 7/min. Alle overlevde gjenopplivingen, men i løpet av en uke var 4.1/1000 døde av rusrelaterte forhold (10).

I nesten 92 % av hendelsene ble nalokson gitt intramuskulært, av disse fikk 40% 0.4 mg som startdose mens 60% fikk 0.8 mg. Jo mer alvorlig overdosetilfellet var, jo større var sjansen for at det ble gitt 0.8 mg som startdose. Gjennomsnittlig totaldose i de mest alvorlige tilfellene (pustestans og cyanose) var 0.8 mg. Femten % fikk mer enn en dose, og 1 % trengte 2 mg eller mer. Vi registrerte også 4.1/1000 dødsfall innen en uke. I litteraturen anbefales ofte 2 timers observasjon etter at nalokson er gitt grunnet risikoen for «rebound toxicity», altså at intoksikasjonssymptomene kommer tilbake på grunn av at nalokson blir raskere eliminert enn opioidet som gav overdosen. Til tross for det relativt høye antallet som døde av ny overdose kort tid etter å ha blitt behandlet av ambulansetjenesten, var



ingen av disse grunnet «rebound toxicity», samtlige var nye overdoser.

Vi visste nå at 0.8 mg nalokson intramuskulært var den vanligste dosen ved overdoser i Oslo, og at den også var effektiv ved de alvorlige overdoseene.

Observasjonsstudien har også blitt brukt fortløpende i samarbeid med Oslo Kommune til å identifisere perioder med økt forekomst av naloksonbehandling i studieperioden, noe som kunne gjøre lavterskeltilbud mer oppmerksomme på endringer i overdosemønsteret.

Pr idag er to artikler publisert fra dette materialet, en i Arnes og en Idas PhD grader (6, 10). Det er i dag en artikkel til fagfellevurdering som oppsummerer koblingen mellom denne kohorten og Dødsårsaksregisteret etter fem år.

### Kronen på verket: NINA1 – en dobbelt-blindet, dobbelt-dummy randomisert studie av den nasale nalokson sprayen i virkelige overdoser

Tanken om en klinisk utprøving av prehospital bruk av nasalt nalokson ble nevnt første gang i desember 2009 i en mail fra Ola til Akuttklinikkjef Sindre Mellesmo ved St. Olavs hospital.

Sensommeren 2011 drøftet Ola den kliniske utprøvingen med kollega Eirik Skogvoll ved St. Olavs hospital. Han var ikke bare anestesilege, men hadde også tilegnet seg en betydelig kompetanse innen biostatistikk. Vi drøftet utvalgsstørrelse, og kom fram til at det sannsynlig burde inkluderes rundt 230 pasienter basert på kunnskap fra tidligere kliniske utprøvinger. På den tiden var det knapt 60 registrerte overdosetilfeller

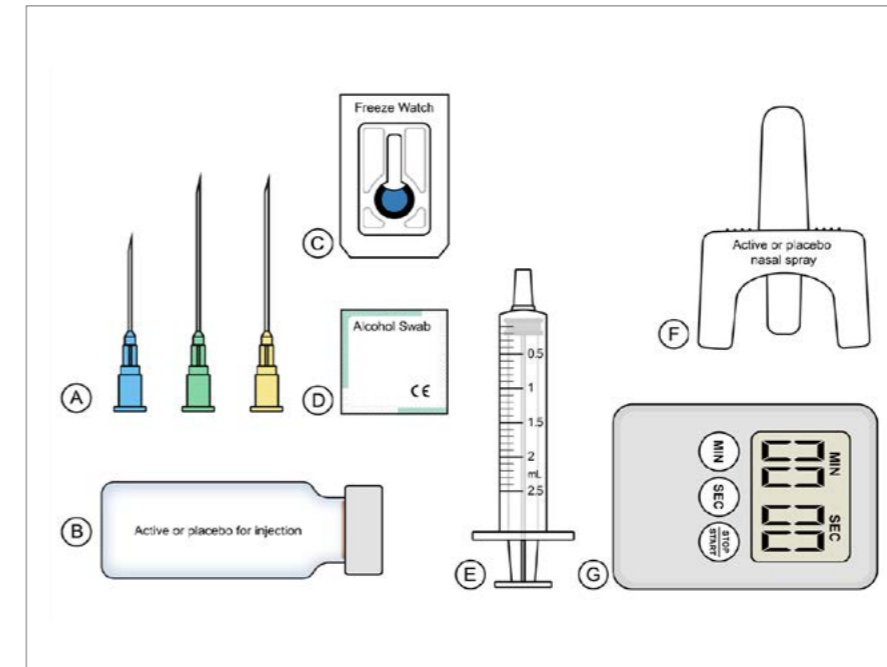


**Bilde 1.** Bildet viser behandling av en reell overdose, og er et eksempel på våre «forskningsarealer».

årlig i Trondheim, mens OUS hadde omtrent 500 pasienter årlig. Det var åpenbart at vi måtte ha OUS med på laget for å kunne gjennomføre studien.

Senhøsten 2012 hadde vi fått midler fra Helse-Midt Norge til klinisk forskningsstipendiat. Petter Andreas Steen og Anne-Cathrine Braarud så seg om etter mulige kandidater ved OUS. Petter la ut invitasjon til alle anestesileger, han foretrakk å rekruttere dem som møtte opp etter en slik invitasjon. Ola ble invitert til Oslo på faglig kveldsmøte for Ambulans-avdelingen ved Ullevål i begynnelsen av februar 2013. Han skulle redegjøre for den kliniske utprøvingen og for hvordan vi hadde tenkt å gjennomføre den. Ola skulle også treffe Arne Skulberg som noen uker tidligere hadde

meldt sin interesse for prosjektet vårt. Verken Arne eller Ola visste hva som lå foran oss, men Arne viste seg å ha egenskaper som var helt nødvendige for at vi endelig kunne avslutte studien med honnør 7.5 år senere. Ida Tylleskär som allerede hadde tyvstartet som forskerlinjestudent utfylte Arne svært godt og gjennomføringen av studien hang mye på de to. Men uten innsatsen til Anne-Cathrine Braarud, Fridtjof Heyerdahl (OUS), Sindre Mellesmo og Jostein Dale (St. Olavs hospital) hadde ikke prosjektet blitt gjennomført. Like viktig for gjennomføringen var inntreden av paramedikerne Tore Skålhegg (OUS) og Jan Barstein (St. Olavs hospital) på laget. Hele gruppen var med på protokollutvikling, søknadsprosessene, og sammen måtte vi løse små og store problemer som dukket



**Figur 1.** Skjematisk fremstilling av studiekitet.

opp hele tiden under utprøvingen. Under hele prosjekteringsiden og i gjennomføringsfasen hadde koordinerende utprøver dette svært kompetente teamet å støtte seg på. Ola holdt i tømmene inntil Arne overtok som godkjent spesialist i anesthesiologi og med avlagt PhD i lomma tidlig i 2019.

Biostatistikere ved både OUS og NTNU ga vesentlige innspill til protokollen. Forsknings-avdelingen (CTU= Clinical Trial Unit) ved OUS fulgte oss til døren i utviklingen av det endelige studiedesignet, nedtegning av en analyseplan, vi brukte deres database Viedoc, og de sto også for monitoreringen av studien i samarbeid med Klinisk forskningsenhet ved St. Olavs hospital. Forskningsstøttenettverket Norcrin<sup>1</sup> hadde knyttet kliniske forsknings-

avdelinger tett sammen, og vi not fruktene av det. Men det var ingen av de som er hittil er nevnt som kunne inkludere pasienter. Den jobben måtte falle på ambulansesepersonellet i Oslo og Trondheim.

NTNU var studiens sponsor, det var altså en legemiddelindustriavhengig utprøving. Studien ble finansiert med midler fra Helse-Midt Norge, NTNU og St. Olavs hospital, Lærdalsfondet, Luftambulansen. I tillegg leverte dne-pharma A/S vederlagsfritt («no strings attached») studiekitene (figur 1).

Den endelige utformingen av NINA-1 studien tok til for fullt i 2015- 16. Men sprayproblemen som utsatte Pivotalstudien i 6 mnd (se del 2 (2) og (9)) gjorde at protokollarbeidet lå nokså nede

fram til påsken 2016. Men da satte vi alle kluter til!

Protokollen ble skrevet på NorCrins mal<sup>2</sup>. Vi skulle sammenligne nesesprayen vår, 1.4 mg nalokson-HCl, med 0.8 mg intramuskulært som komparator, dosen var bestemt fra Observasjonsstudien (6). Vi måtte bestemme studiedesign, bli enige om utfallsmål, inklusjon- og eksklusjonskriterier, utvalgsstørrelse, blindingsprosedyrer, og ikke minst bivirkningsregistrering. Vi måtte også skrive en IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) hvor vi måtte redegjøre for all relevant informasjon om utprøvspreparatet, slik at de som skal være utprøvere får tilgang på nødvendig informasjon før og under utprøvingene. De forskningsetiske utfordringene ved studien kommer vi til nedenfor.

Studien hadde det beste mulige designet: randomisert, dobbelt-blind og dobbelt-dummy. Det var en såkalt non-inferiority studie, vi skulle ikke undersøke om nesesprayen var bedre enn 0.8 mg mg nalokson intramuskulært, men vi skulle sannsynliggjøre at de to var like gode. I denne sammenheng vil det bety at den nasale sprayen måtte komme innenfor non-inferiority grensen på 15 %; den måtte minst yte 85 % av den intramuskulære dosen.

Vi måtte også få alle elementer knyttet til GCP (good clinical practice) på plass.

De større farmasøytiske firmaene har egne GCP-avdelinger, mens mindre firmaer ofte kjøper tjenester fra CRO (Contract Research

1. <https://www.norcrin.no>

2. <https://www.norcrin.no/studieprotokoll/>



Organisation). Vi lærte mye av Smerud Medical Research som hadde slik rolle i Pivotalstudien (9), grunnlaget for dne-pharmas markedsføringstillatelse for Ventizolve (se del 2 (2)). Nå skulle altså vi på egen hånd, ved hjelp av en offentlig forskningsstøtteavdeling (CTU (Clinical Trial Office) ved OUS) med basis i NorCrins nettbaserte system, leve opp til alt dette. Det kunne ikke være mange norske leger som på dette tidspunkt kunne konkurrere på det GCP-nivået Arne og Ida kom på tilsnitt!

Vi opprettet også en Sikkerhetskomite (Data Monitoring and Safety Committee, DMSC) med aktører med tung kompetanse for formålet. Komiteen ble ledet av professor Per Farup, tidligere leder av Enhet for anvendt klinisk forskning (AKF) ved NTNU/St. Olavs Hospital, og med stor erfaring i å lede kliniske utprøvinger. Jørgen Dahlberg er anestesilog og advokat og arbeider både klinisk og med medisinsk etik. Øyvind Thomassen er også prehospital anestesilog, med spesialkompetanse innen fjellmedisin. Komiteens oppgave var ikke bare å gi råd og pålegg knyttet til sikkerhet for deltakerne under studien, men de skulle også være et sted hvor varslere trygt skulle kunne henvende seg. Komiteen tok ikke lett på oppgavene sine. De var godt forberedt til møtene og stilte spørsmål som var svært nyttige for oss å ta stilling til.

Et tredje vesentlig moment som ble tatt på største alvor, var opplæring av studie-medarbeidere. Det var kritisk for at 150 - 200 forskjellige individer skulle kunne gjennomføre alle prosesser ute i felten på en tilnærmet ensartet måte, og absolutt nødvendig for at vi skulle kunne oppnå en tilfredsstillende kvalitet i arbeidet vårt. Igjen var Arne nøkkelmanen i samarbeide

med Anne-Cathrine Braarud, Tore Skålhegg, Carl Robert Christiansen (alle OUS) og Eivind Stølhaug (St. Olavs hospital). De gjorde en imponerende innsats for å etablere et grundig og effektivt undervisningsopplegg. Det besto av 7 videoer laget av Truls Melbye (Ambulansesjeneren ved St. Olavs Hopsital) med kontrollspørsmål og ½ dag oppmøtekurs. Undervisningen var praktisk rettet, og emnene var både av generell karakter som retning av maske-bag ventilasjon, såvel som studiespesifikke emner som inklusjons- og intervensjonsprosedyrer, registrering av utfallsmål, og ikke minst informasjons- og samtykkeprosessen. I Oslo og Trondheim ble henholdsvis 188 og 132 ambulansarbeidere sertifisert.

### Godkjenning av forskningsetisk komite

*Forskningsetisk* var dette en krevende studie. Den største utfordringen var hvordan vi skulle forholde oss til det informerte samtykket, nøkkelen til forskningsetisk godkjenning. Vi hadde tatt et viktig grep under protokollskrivningen; representansen av et Brukeråd. Her deltok representanter for både bruker- og pårørendeorganisasjoner fra rusfeltet, og individer som hadde bemerket seg i debatten rundt skadereduksjon (harm reduction) ved overdoser. Brukerådet ble aktivt involvert i hele protokollutviklingen.

Vi vurderte først at innhenting av samtykke umiddelbart etter oppvåking fra en overdose var etisk tvilsomt. Vi skrev: «Etter akuttbehandlingen vil det være vanskelig å sikre seg at et eventuelt samtykke er informert, frivillig og uttrykkelig. Pasientene er i en krisesituasjon, preget av både rus og abstinens. De er alltid redde og ofte agiterte». Brukerådet hadde også frarådd

forsøk på innhenting av samtykke i ettertid siden mange verken hadde fast bopel, kjent telefonnummer eller epostadresse. Samtykke fra pårørende var heller ikke aktuelt, de kunne ikke nås på stedet, og vi hadde ikke anledning til å lete dem opp uten videre. Med Brukerådets velsignelse søkte vi derfor om fritak fra taushetsplikten, men vi ville sikre et troverdig opplegg for at pasientene kunne trekke seg fra studien i ettertid. Vi sendte vår første søknad til REK 7. november 2016.

Rett før jul, 20/12, kom REKs vurdering. Studien var vurdert eksternt av professor i anestesi Klaus Olkkola ved Helsinki University Hospital. Hans uttalelse var svært positiv. Det var i prinsippet også REKs vurdering av prosjektet, men vårt forslag prosedyre til samtykke/fritak fra taushetsplikten ble ikke godkjent. *Det var ingen fritak i Helseforskningsloven fra regelen om informert samtykke i kliniske nødsituasjoner!* Ingen av oss fra anestesi/akuttmiljøet som hadde engasjert seg i utformingen av avsnittet om Kliniske nødsituasjoner i denne loven hadde sett at samtykket ved overdoser ikke kunne innhentes i ettertid eller via de pårørende.

REK påla oss derfor å dele ut informasjon om studien i rusmiljøene, og be om at aktuelle personer skulle gi forhåndssamtykke. Vi kunne da bare inkludere de som hadde gitt slikt samtykke. Vi anså forslaget om slikt forhåndssamtykke som uaktuelt. Det er ikke mulig å forhåndsidentifisere overdosekandidater. Vi likte heller ikke tanken på at vi kunne komme til å randomisere og gi studiemedikament til personer som hadde faktisk hadde motsatt seg å bli med i studien. Antallet som ville kunne bli med i studien ville falle dramatisk, den ville bli ugjennomførbar.

Så vi anket på samtykkeproblematikken. Vi foreslo at pasienter som studiemedarbeiderne fant samtykkekompetente, skulle gis informasjon om studien, og gis anledning til å samtykke muntlig. Begge studiemedarbeiderne måtte bekrefte skriftlig at samtykket var gyldig. For dem som ikke kunne gi samtykke, viste vi til vår prosedyre om reservasjon, basert på utdeling av enkel skriftlig, informasjon gitt på stedet (telefonnummer og internett-side<sup>3</sup>). Vi ba også om ekspressbehandling av REK slik at vi umiddelbart kunne anke et nytt avslag til NEM, Nasjonal forsknings-etisk komiteen for medisin og helseforskning, allerede i begynnelsen av februar.

Svaret fra NEM kom 7. mars. Vi hadde hjertet i halsen da vi leste vurderingen. NEMs brev var grundig og reflektert. NEMs flertall (juristen i NEM støttet REKs vurdering) viste til at det overordnede målet med Helseforskningsloven var å «fremme god og etisk forsvarlig forskning», og at overdosesituasjonen var så spesiell at utprøvingen burde gjennomføres, selv med lovens formuleringer om samtykke, ikke minst på grunn av Brukerådets klare anbefalinger.

Vurderingen fra NEM krevde oppfølging. Alle forhold knyttet samtykke og reservasjon måtte gjennomgås, og revideres i forhold til NEMs krav, og ny søknad til REK måtte til før NINA-1 ble endelig godkjent.

### Godkjenning av SLV (Statens legemiddelverk/Direktoratet for medisinske produkter)

Våren 2016 begynte vi på søknaden til Statens legemiddelverk, SLV (nå

3. <https://www.ntnu.no/isb/nalokson#:~:text=I%20denne%20studien%20har%20ambulansen,0%2C4%20mg%2Fml>

Direktoratet for medisinske produkter. Vi hadde et fruktbart, forberedende møte med deres nyopprettede rådgivingsorgan VIRIL (Veiledning og Råd i Legemiddelutvikling) en gang i juni 2016. Søknaden til SLV skrives i EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) skjemaet. Det er et omfattende arbeide å fylle det ut. Helt intuitivt for vanlige dødelige er det heller ikke, og vi hadde stor nytte av støtte Ingrid Riphagen ved AKF (Enhet for anvendt klinisk forskning) ved NTNU. Søknad til SLV ble sendt 1.11.2016.

SLVs 30-dagers respons hadde kommet allerede 30. november 2016. De hadde en del merknader, fordelt på farmasøytiske forhold som dokumentasjon av stabilitet

av naloksonformuleringen og forhold knyttet til nedbrytningsstoffer av nalokson. Den andre delen var knyttet til protokollen. Vi fikk en rekke anmerkninger på spesifiseringsnivå, vi måtte utdype vår prosedyre for bivirkningsregistrering og sist, men ikke minst: SLV var lite begeistret for at vi beskrev intramuskulær nalokson (aktiv substans) og placebooppreparatet som «*mer eller mindre like*». De skulle være identiske for at studien skulle kunne kalles dobbelt blindet! Dette var svært ugreit, studiens vitenskapelige verdi ville falle dramatisk om vi ikke fikk godkjent den som så. Problemet var at placebo- og naloksonhetteglassene ikke var prikk like idet hettene hadde forskjellig farge. Vi hadde ikke budsjett for produksjon av det perfekte placebohetteglasset. Vi argumenterte med



Bilde 2. Arne Skulberg til venstre og Tore Skålhegg til høyre viser stolt fram studiekittene som ble donert betingelsesløst av dne-pharma og pakket ved Sykehusapoteket i Trondheim.



at sannsynligheten for at ambulanspersonellet ville kunne bli avblindet var neglisjerbar. For det første kunne de uansett ikke påvirke allokeringen ved inklusjon. De så heller aldri studiekit med aktivt stoff eller placebo samtidig. Og siden det det var omlag 150-200 studiemedarbeidere som skulle inkludere 200 deltakere, ville det gå lang tid mellom hver gang den enkelte hadde et studiekit i hånda. Og dessuten, i en slik akutsituasjon setter man seg ikke ned og studerer kittene. Ellers var det greit å kvittere ut de andre anmerkingene. Men dette svaret sendte vi ikke før i oktober 2017, i påvente av forskningsetisk godkjenning.

### Mer problemer

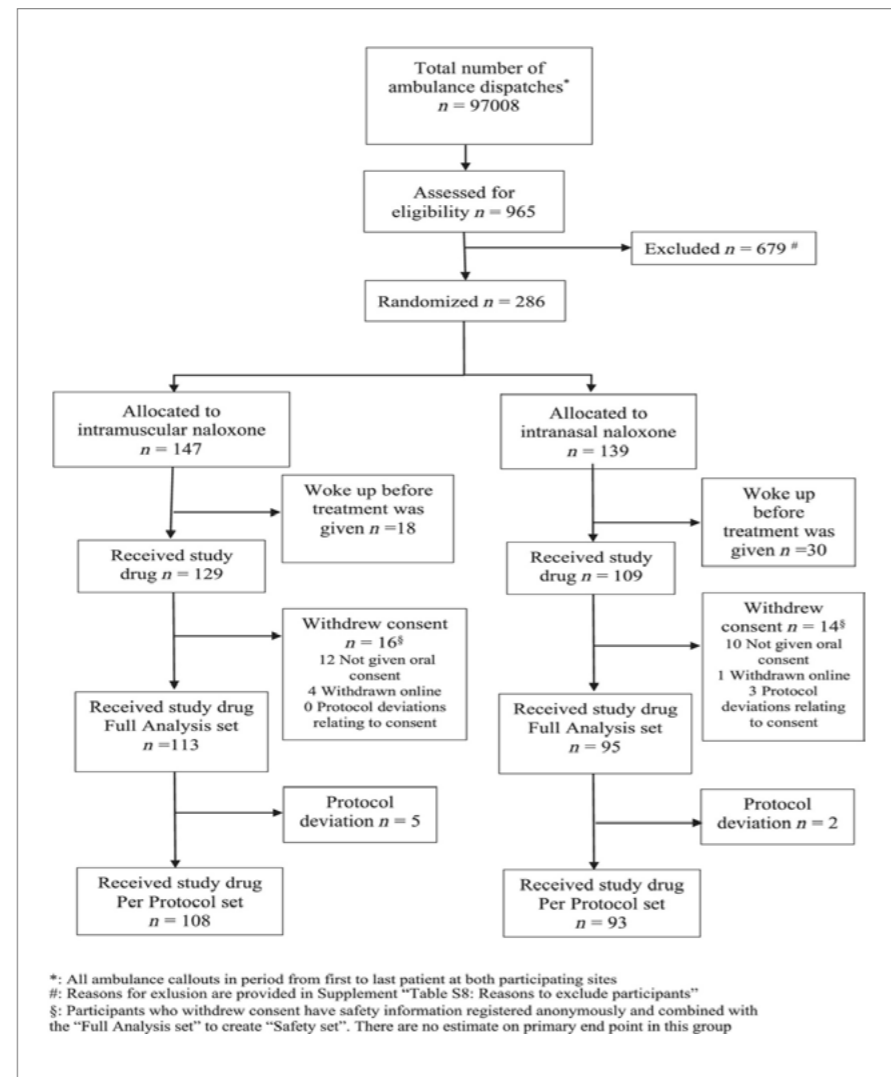
Så slapp heller ikke denne studien unna forsinkelser på grunn av flere nye utenforliggende hendelser. Vi hadde valgt 0.4 mg/ml nalokson fra det Hospira til referanseintervensjonen, 0.8 mg intramuskulært. Vi hadde en tilsvarende ampulle for placebo 0.9 % NaCl. Plutselig kom det melding om «Limited Availability» for Hospiraproduktet, og vi måtte derfor finne et alternativ. Problemet var at placeboampullene og de med aktivt stoff måtte ha samme volum for å opprettholde tilstrekkelig grad av blinding og de måtte også se noenlunde like ut for at studien skulle kunne kalles blindet. Dette var et slag i ansiktet, og vi ble ganske mistroste. Uansett, Arne saumfarte markedet ved hjelp av dne pharma og langt om lenge fikk vi en løsning på plass.

Studiekittet (figur 1) ble satt sammen av Sykehusapoteket i Trondheim, godkjent i henhold til EU regulativ for pakking og utlevering av medikamenter til kliniske utprøvinger. De kjøpte inn de medisinske forbruksvarene og aktiv/ placebo injeksjonsvæske. Nesespray med aktiv og placebo ble levert av dne pharma. Men

plutselig ble det også vanskelig å få tak i nok stoppeklokker som passet i skumplasten i kittet (figur 1). Etter mye om og men fant vi stoppeklokker på nettet, og alt ble trygt forseglet i skumpolstringen som var laget av pensjonert anestesilog Kåre Stadskleiv.

### Endelig i gang

Vi svarte på SLVs 30-dagers respons i oktober 2017 ble og endelig godkjenning kom 3 måneder etterpå, 13 mnd etter at søknaden var innsendt. Den endelige godkjenningen fra REK kom en måned senere, og endelig var registreringen i



Figur 2. CONSORT-skjema for NINA-1 studien. Gjengitt fra (11) med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ClinicalTrials.org på plass i begynnelsen av mai.

Vi hadde ferdigstilt opplæringsprogrammene for ambulanspersonellet i slutten av mars 2018, og opplæringen startet 10. april. Tjuefire-timers vakttelefon med støtte av AMK ble etablert, og WhatsApp ble vår interne kommunikasjonskanal for det som måtte haste. Vi var snart klare!

Offisiell studiestart var 15. mai 2018 i henhold til vår melding til ClinicalTrials-registeret Første pasient ble inkludert i Trondheim 12. juni, omtrent samtidig med at Ventizolve fikk markedsførings-tillatelse!

### Gjennomføringen

Under gjennomføringen av utprøvingen dukket det stadig opp studierelaterte problemer som vi måtte ta løpende stilling til. Ida førte klare oversikter over dette i en «issue-log». Det kunne dreie seg om protokollbrudd og andre avvik som kunne føre til at inklusjonen ikke ble godkjent. Det krevde jevnlig møter med våre biostatistikere med Morten Valberg i spissen. Vi utarbeidet infoskriv på somalisk, polsk, urdu og engelsk. Søknader om midler for



Bilde 3. Første milepæl nådd. Senere ble det kake på Ambulansstasjonene ved 100, 150 og 200 inkluderte pasienter!



Bilde 4. Pause på Berkåk under studiekittransporten til Oslo.

å fullføre utprøvingen måtte skrives og budsjett måtte følges. Vi holdt kontroll på utløpsdatoer og bestillinger av nye kit/medisiner, og endringsmeldinger til REK og SLV måtte ekspederes. Vi måtte finne ut hvorfor frostfølere i kittene ble utløst noen ganger. Og vi måtte ha klar en kommunikasjonsstrategi når resultatene skulle offentliggjøres, det endte med at vi holdt dem tilbake inntil studien var publisert.

Å holde engasjement oppe hos over 300 medarbeidere over 2 år krevde sitt. Tore og Jan var på hele tiden, og vi fulgte opp med nyhetsbrev. Vi laget en offentlig Facebookgruppe for prosjektet («NTNU nalokson nesespray») med over 500 medlemmer. Vi delte ut egne NINA kaffekopper og serverte kaker ved inklusjonsmilepæler (bilde 3). Vi delte ut t-skjorter og støttet kaffekassene til ambulansavdelingene. Vi skrev julehilsen til ambulanspersonellet og andre bidragsyttere. I 2018 laget vi Nyttårshilsen på video<sup>4</sup>.

Det siste halvåret av utprøvingen var under Covidpandemien. Siste sending av studiekit fra Trondheim til Oslo stod for døren i mars 2020, men 12. mars 2020 ble Norge ble stengt ned. Vi anså at risikoen for forsinkelser ville være for stor med vanlig speditor på den tiden og vi hadde hatt temperaturavvik under slik transport tidligere. Ola satte seg derfor i bilen 23. mars 2020 og kjørte til Trondheim å hente studiekitene slik at de kom på plass i tide i Oslo.

Vi hadde under hele utprøvingen en jevn inklusjonsrate som var tett opp til den vi hadde planlagt (figur 3). Det er uvanlig, det skjer oftere at rekrutteringsgrunnlaget viser seg å være mye mindre enn antatt. Vi tror at denne realistisk planlagte inklusjonsraten skyldes gode forhåndsanalyser og god oppfølging av et sammensveiset og motivert ambulanskorps!

4. <https://www.wevideo.com/view/1274181428>

Siste pasient ble inkludert 4. august 2020, og studien ble offisielt avsluttet 6. oktober samme år. Av de 201 pasientene som inngikk «per protocol set» var 14 inkludert ved St. Olavs Hospital. Som figur 2 ovenfor viser ble ca 1000 av nesten 100.000 ambulansetrykninger vurdert mhp inklusjon til studien. Av disse ble 286 randomisert. Noen våknet opp før behandling ble ivertsatt, noen trakk seg og vi hadde noen

brudd på protokollene. Vi endte 108 i intramuskulærgruppen og 93 i naloksongruppen.

### Hva fant vi?

Tirsdag 15. oktober 2020 møtte prosjektgruppa biostatistikere fra OUS sitt CTU. Dagen var kommet for presentasjon av NINA resultatene. Vi fikk først vite at det var en meget vel gjennomført studie, sett

med deres øyne, og at resultatene var tydelige og klare. Men ble resultatet det vi håpet på? Var nesepøyen like bra som intramuskulært 0.8mg?

Først må vi understreke at dette var alvorlige heroinoverdoser, median pustefrekvens ved inklusjon var 3/min, Glasgow score var også 3 (11). I vårt uselekterte overdosemateriale fra Observasjonsstudien var

tilsvarende tall 7/min og 4 (10), det vil si at vi hadde inkludert mer alvorlige overdoser enn de «naturlig» forekommende.

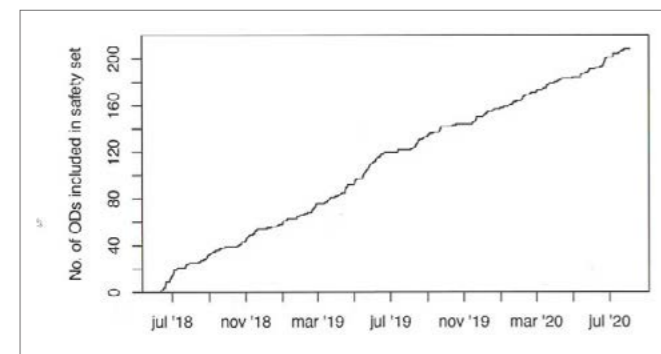
Det kunne ikke stikkes under en stol at vi ble litt skuffet da figur 4 svært tydelig viste at nesepøyen falt under non-inferiority grensen på 15 %, det vil si at intramuskulært 0.8 mg var bedre enn nasalt 1.4 mg (figur 4).

rette balansen virkning mot bivirkning er krevende ved opioidoverdoser. Uansett, det er åpningen som skal reverseres, ikke bevissthetsnivået!

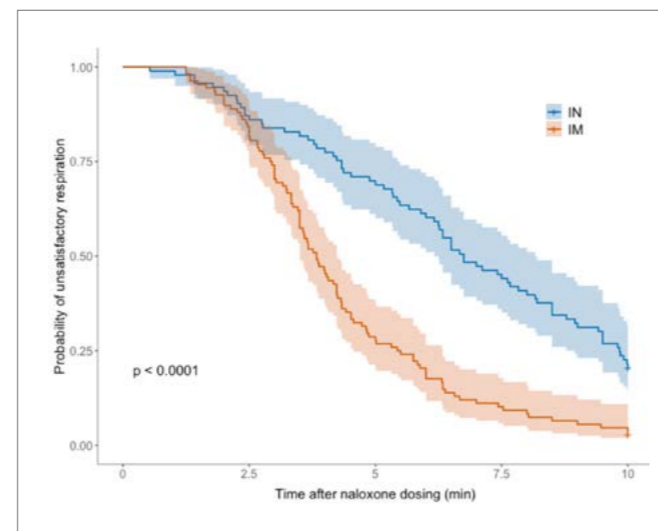
Vi var også spente på samtykke og reservasjonsresultatene. Kunne de indikere at vi hadde klart å gjennomføre studien uten sikre tegn til integritetskremler? Vi tør svare ja på dette:



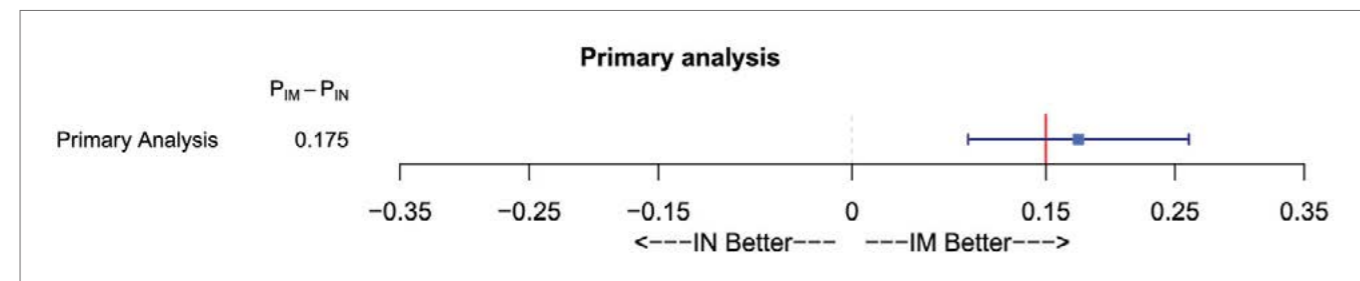
**Bilde 5.** Illustrasjon av en overdosesituasjon med takk til de som inkluderte pasientene.



**Figur 3.** Inklusjonsrate NINA-1 studie. Gjentatt fra (11) med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**Figur 5.** Kaplan Meyerplot som viser akkumulering av pasienter som puster minst 10 /min i løpet av 10 minutter etter at nalokson ble gitt. Modifisert fra (11) og publisert tidligere (12) med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**Figur 4.** Primæranalysen av primære endepunkt i per-protokoll populasjonen. Den viser risikodifferansen med 95% konfidensintervall. Den lodrette, røde linjen viser non-inferiority marginen på 15%. Gjentatt fra (11) med tillatelse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Men Figur 5 viste at de to var like effektive de tre første minuttene, men så dro intramuskulært fra, og forsinkelsen i reversering (til 10 pustefrekvens/min eller mer ) etter nasalt nalokson var 2.3 min etter 10 min sammenlignet med intramuskulært. Det var oppsiktsvekkende god effekt av 0.8 mg IM, vi hadde forventet at 88 % ble reversert etter 10 min, men det var ble nær 100%! Nesepøyen klarte 80 %, men som figuren viser var ikke effektkurven for nesepøyen flatet ut ved 10 minutter. Det tyder på at de resterende tilfellene antagelig ville vært fullt reversert i løpet av noen minutter til. Prisen for intramuskulært naloksons effektivitet var ikke bare at det var noen flere som hadde abstinenssymptomer i gruppen, men blant de som hadde bivirkninger og som ikke ville delta i studien, hadde 6 av 8 i intramuskulærgruppen abstinenssymptomer. Til slutt, fire i hver gruppe ble naloksonbehandlet en gang til i løpet av 12 timer etter første episode.

Studien gir en presis karakterisering av de to doseringens kliniske virkninger. Designet avviker fra klinisk praksis ved at man ikke har gitt en ny dose etter ca 3 minutter etter første dosering. Antallet som ville ha nådd målet med en slik prosedyre ville vært høyere i begge grupper, men det ville også kunne gitt mere bivirkninger. Å finne den

Totalt trakk 30 seg fra studien, derav 5 i ettertid. Vi fikk ingen klager, verken under utprøvingen eller i ettertid. Vi fikk heller ingen bekymringsvarsler fra våre studiemedarbeidere. NEM, som godkjente studien, kan derfor holde hodet hevet og være trygge på at de gjorde rett.

Artikkelen ble først, midt under pandemien, sendt til NEJM hvor den ble fagfelleurdert og refusert, selv om vurderingen egentlig var ganske bra. Deretter sendte vi manuskriptet, med NEJMS vurdering som vedlegg til Lancet, Annals of Internal Medicine og BMJ som alle avsto uten review. Effektivt for dem, kjedelig for oss. Men vi fikk, etter krevende runder med statistikere, aksept fra topptidsskriftet innen rusfeltet, Addiction (11). Sammen med artikkelen lagde vi et videoabstrakt publisert sammen med artikkelen. Den norske versjonen finnes her<sup>5</sup>.

Men en klinisk utprøving er ikke fullført før vi har rapportert resultatene i EudraCT databasen og sluttmelding til Statens Legemiddelverk og REK. Vi kunne si «Vel blåst» i 2022, omtrent 10 år etter at vi i 2012 hadde satt opp den første skissen for studien.

5. <https://www.wefideo.com/view/1274181428>

### Hva mer?

Vi har kronet verket vårt med den hittil eneste dobbelt blinde, randomisert utprøvingen av en godkjent nalokson nesepøy ved virkelige overdoser i gatene i Oslo og Trondheim. Vi har levert det vi lovet, og vi har vist for verden at slike studier kan gjennomføres.

Slik er jo det essensielle i dette prosjektet nå fortalt ferdig. Men Ola har mer på hjertet, og har blitt enig med Anne Berit om en fjerde og avsluttende del. I den vil vi ta for oss den utfordrende patentsituasjonen med et uventet utkomme vi var i. Den akademiske delen av prosjektet vil bli bredere omtalt, ikke minst slitasjen i gruppen som fulgte av et både langvarig og uforutsigbart prosjekt. Omtale av nettverk, nasjonalt og internasjonalt samarbeid får også plass.



## Referanser

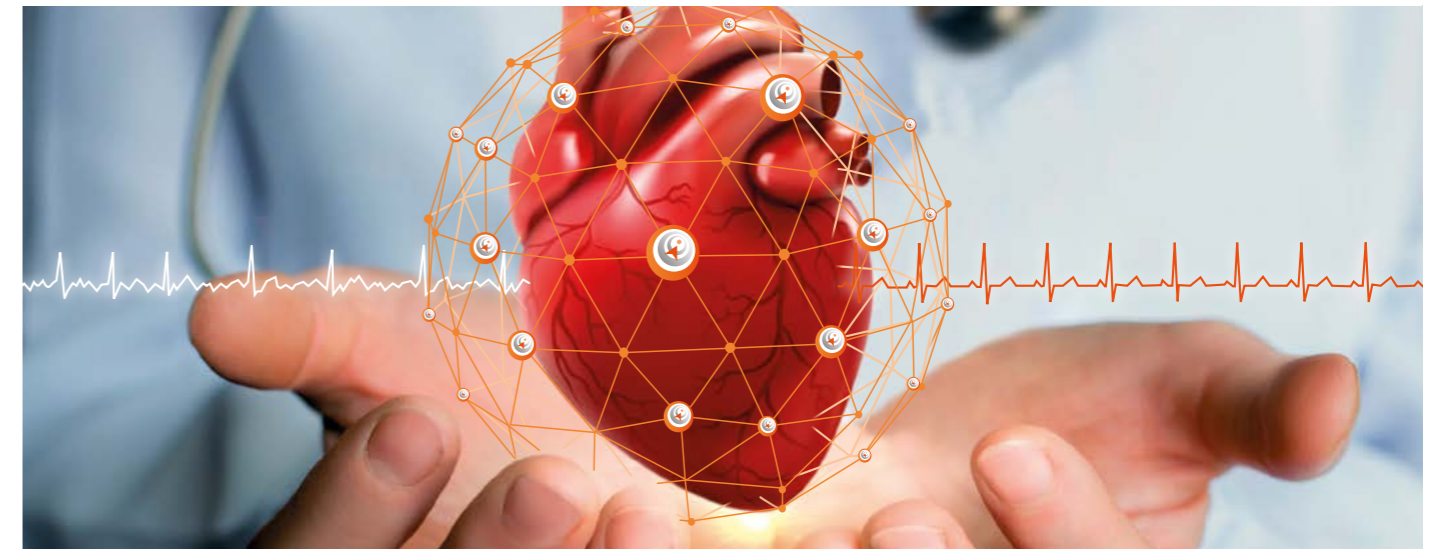
- Dale O. Historien om en neseppray-1. *NAForum*. 2021;34(2):24-35.
- Dale O. Historien om en neseppray-2. *NAForum*. 2022;35(3):16-23.
- Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T, Skarra S, Jansook P, Dale O. Biotilgjengelighet av nalokson som neseppray - grunnlaget for fremtidig prehospital bruk. *NAForum*. 2014;Vol 27(3).
- Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T, Skarra S, Dale O. Naloxone nasal spray - bioavailability and absorption pattern in a phase 1 study. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(13).
- Tylleskar I, Skulberg AK, Nilsen T, Skarra S, Jansook P, Dale O. Pharmacokinetics of a new, nasal formulation of naloxone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):555-62.
- Madah-Amiri D, Skulberg AK, Braarud AC, Dale O, Heyerdahl F, Lobmaier P, et al. Ambulance-attended opioid overdoses: An examination into overdose locations and the role of a safe injection facility. *Subst Abus*. 2019;40(3):383-8.
- Tylleskar I, Skulberg AK, Skarra S, Nilsen T, Dale O. Pharmacodynamics and arteriovenous difference of intravenous naloxone in healthy volunteers exposed to remifentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(12):1547-53.
- Skulberg AK, Tylleskar I, Nilsen T, Skarra S, Salvesen O, Sand T, et al. Pharmacokinetics and -dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: an explorative study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):873-83.
- Skulberg AK, Asberg A, Khiabani HZ, Rostad H, Tylleskar I, Dale O. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose-a randomized controlled trial. *Addiction*. 2019;114(5):859-67.
- Tylleskar I, Gjersing L, Bjornsen LP, Braarud AC, Heyerdahl F, Dale O, et al. Prehospital naloxone administration - what influences choice of dose and route of administration? *BMC Emerg Med*. 2020;20(1):71.
- Skulberg AK, Tylleskar I, Valberg M, Braarud AC, Dale J, Heyerdahl F, et al. Comparison of intranasal and intramuscular naloxone in opioid overdoses managed by ambulance staff: a double-dummy, randomised, controlled trial. *Addiction*. 2022;117(6):1658-67.
- Saari T, Strang J, Dale O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 2024.

Raploc® therapeutic indications:<sup>1</sup>

Supraventricular tachycardia and for the rapid control of ventricular rate in patients with atrial fibrillation or atrial flutter in perioperative, postoperative, or other circumstances where short-term control of the ventricular rate with a short acting agent is desirable.

Non-compensatory sinus tachycardia where, in the physician's judgment the rapid heart rate requires specific intervention.

Landiolol is not intended for use in chronic settings.



## Rapid Rate Control with Myocardial Protection.<sup>1</sup>

### Rapid control of ventricular rate in patients with SVTs and AF<sup>1</sup>

The only  $\beta$ 1-blocker with a specific dose recommendation in patients with cardiac dysfunction in the ESC AF guidelines<sup>2</sup>

- ▶ Limited effect on blood pressure and inotropy<sup>3</sup>
- ▶ Compatible with pulmonary disorder patients due to highest cardioselectivity ( $\beta$ 1/ $\beta$ 2-selectivity = 255:1) among  $\beta$ 1-blockers<sup>1,4</sup>
- ▶ Elimination half life ( $T_{1/2}$ ) 4 minutes<sup>1</sup>
- ▶ Limited rebound and tolerance effect due to lack of pharmacochaperoning activity<sup>5</sup>

#### Utvalgt produkt og sikkerhetsinformasjon Raploc ATC: C07A B14 (Landiolol)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning 300mg.

#### Sikkerhetsinformasjon:

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Alvorlig bradykardi. Syk sinus-syndrom. Alvorlige AV nodale ledningsfeil (uten pacemaker); AV-blokk grad II eller III. Kardiogen sjokk. Alvorlig hypotensjon. Dekompensert hjertesvikt som ikke anses relatert til arytmi. Pulmonal hypertensjon. Ikke-behandlet feokromocytom. Akutte astmaanfall. Alvorlig, ikke-korrigerbar metabolsk acidose. **Advarsler og forsiktighetsregler:** Brukes med forsiktighet ved diabetes eller tilfeller av hypoglykemi. Hyppigste bivirkningen er hypotensjon, som er raskt reversibel ved dosereduksjon/seponering. Kontinuerlig overvåking av blodtrykk og utførelse av EKG anbefales hos alle som behandles med landiolol. Betablokkere bør unngås hos pasienter med preeksitasjonsyndrom i kombinasjon med atrieflimmer. Hos pasienter med atrieventrikulære ledningsanomalier er samtidig bruk av landiolol og verapamil eller diltiazem ikke anbefalt. Landiolol skal kun brukes med stor forsiktighet hos pasienter med AV-blokk grad I, Prinzmetal-angina, (foreliggende) hjertesvikt eller hos pasienter som er hemodynamisk kompromitterte, som bruker andre legemidler som reduserer følgende: perifer motstand, fylling av myokard, myokardial kontraktilitet eller elektrisk impulsoverføring. Ved første tegn/symptomer på ytterligere forverring, bør ikke dosen økes og om nødvendig seponeres. Hovedmetabolitten (M1) utskilles via nyrene og landiolol bør brukes med forsiktighet ved utilstrekkelig nyrefunksjon (til tross for at M1 ikke har betablokkerende aktivitet). Hos pasienter med feokromocytom bør landiolol brukes med forsiktighet og kun etter forhåndsbehandling med alfa-reseptorblokkere. Landiolol kan brukes med forsiktighet hos pasienter med bronkopastisk sykdom. Hos pasienter med perifer sirkulasjonsforstyrrelse, bør betablokkere brukes med stor forsiktighet. Betablokkere kan øke både følsomheten overfor allergener, og alvorlighetsgraden av anafylaktiske reaksjoner. **Vanlige bivirkninger:** Hypotensjon og bradykardi. ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

**Tilberedning/Håndtering:** Må rekonstitueres før administrering og brukes umiddelbart etter åpning. 1 hetteglass rekonstitueres med 50 ml av en av følgende oppløsninger: Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning, glukose 50 mg/ml (5%) oppløsning, Ringer-laktatoppløsning. Skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt. Se pakningsvedlegg for administrering. **Administrering:** Bør gis i.v. via sentralt eller perifer kateter, og bør ikke gis gjennom samme i.v. kateter som andre legemidler. Landiolol har ikke vist rebound-takykardi som respons på brå seponering etter 24 timers kontinuerlig infusjon. Pasienten bør likevel overvåkes nøye når administreringen stanses. **Dosering:** Beregnet til i.v. bruk i overvåket setting, og administreres av kvalifisert helsepersonell. Voksne inkl. eldre ( $>65$  år): Dosen bør justeres individuelt. Infusjonen innledes vanligvis med infusjons hastighet på 10-40  $\mu$ g/kg/minutt, som vil gi hjertefrekvensreducerende effekt innen 10-20 minutter. Dersom rask effekt er ønskelig (innen 2-4 minutter), kan startdose (loadingdose) 100  $\mu$ g/kg/minutt i 1 minutt ev. overvies, etterfulgt av kontinuerlig i.v. infusjon på 10-40  $\mu$ g/kg/minutt. Hjertefunksjon: Ved nedsatt funksjon i venstre ventrikel (LVEF  $<40\%$ , CI  $<2.5$  liter/minutt/m<sup>2</sup>, NYHA klasse III-IV), f.eks. etter hjertekirurgi, ved iskemi eller ved sepsiske tilstander, er det brukt lavere doser som økes trinnsvis, for å oppnå kontroll over hjertefrekvensen. Dosene startes på 1  $\mu$ g/kg/minutt og økes trinnsvis under nøye blodtrykksovervåking opp til 10  $\mu$ g/kg/minutt. **Pakning, pris og refusjon:** 300mg hetteglass kr 4020,70. LIS avtalepris foreligger. Beslutet innført av Beslutningsforum 21.06.2021 **Reseptgruppe:** C

For fullstendig preparatomtale av Raploc, se SPC (godkjent 12.12.2022) [www.legemiddelsok.no](http://www.legemiddelsok.no)

<sup>1</sup> Summary of Raploc® Product Characteristics, 12.12.2022. – <sup>2</sup> Hindriks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 00, 1-126. – <sup>3</sup> Shibata et al. Direct Effects of Esmolol and Landiolol on Cardiac Function, Coronary Vasoactivity, and Ventricular Electrophysiology in Guinea-Pig Hearts. *J Pharmacol Sci* 118, 255 – 265 (2012). – <sup>4</sup> European Heart Journal Supplements (2018) 20 (Supplement A), A1-A24. – <sup>5</sup> Nasrollahi-Shirazi S et al. Comparison of the  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists landiolol and esmolol: receptor selectivity, partial agonism, and pharmacochaperoning actions. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 359:73-81



felleskatalogen

AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB Member of the AOP Health Group  
Färögatan 33, 164 54 Kista, Sweden +46 70 578 61 00 office.se@oporphan.com www.aop-health.com







Elin Storjord

MD, PhD, Prosjektleder for klinisk studie på AIP ved Nordlandssykehuset, Overlege Avd. for Laboratoriemedisin, Nordlandssykehuset, Postdoktor med forskningsmidler fra Helse Nord, Spesialist i anesthesiologi, Spesialist i medisinsk biokjemi elin.storjord@nordlandssykehuset.no

# Klinisk forskning på akutt intermitterende porfyri og bruk av karbohydratrik kost som behandling

## Ønsker deltakere

Personer med akutt intermitterende porfyri (AIP) fra hele landet ønskes som deltakere i klinisk studie på Nordlandssykehuset i Bodø. Vet du om noen som kan være aktuelle, så ta kontakt med: [elin.storjord@nordlandssykehuset.no](mailto:elin.storjord@nordlandssykehuset.no)

## Inklusjonskriterier

- Har akutt intermitterende porfyri (AIP). Eksklusjonskriterier sist i artikkelen.\*

Vi gjennomfører en overkrysningsstudie hvor vi ønsker å inkludere 50 personer med AIP der halvparten først får en sunn kostplan med relativt mye karbohydrater (60-65 energiprosent (E%)) i 4 uker mens den andre halvparten først vil innta en sunn kost med mer gjennomsnittlig innhold av karbohydrater (40-45 E%) i 4 uker. Etter 4 ukers pause vil de samme to gruppene få prøve den motsatte kostplanen, hhv. 40-45 E% og 60-65 E% karbohydrat. Hver deltaker får tilpasset kostplanen til sitt behov, aktivitetsnivå og eventuelle allergier tas hensyn til. Underveis følger vi med på eventuelle symptomer og på nivået av porfobilinogen (PBG) i urin som er et mål på den biokjemiske sykdomsaktiviteten ved AIP. Før og etter hver kostplan tas en rekke prøver. Underveis leveres urinprøver



Bildet laget med OpenAI (2024). Chat GPT (19. mai versjon).

for PBG-analyse. Det er oppmøte i Bodø for legekonsultasjon, møte med klinisk ernæringsfysiolog, sykepleier mv. Reisen dekkes av Pasientreiser. Etter avtale kan det også velges annet oppmøtested.

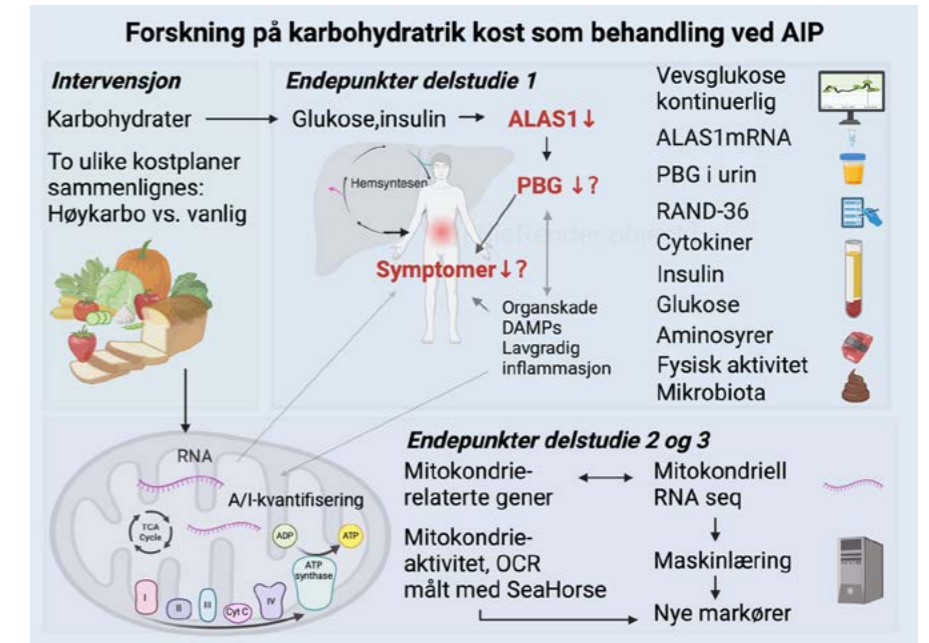
Kostplanene er utformet av kliniske ernæringsfysiologer og er innenfor de nordiske ernæringsanbefalinger (NNR2023). Disse nordiske anbefalingene står det mer om her: <https://www.norden.org/no/node/81400>

## Bedre livskvalitet av karbohydratrik kost ved AIP?

Hovedmålet i studien er å skaffe ny kunnskap om karbohydratrik kost som behandlingsmåte ved AIP, og undersøke hvordan kosten påvirker AIP symptomer, helsestatus, og biokjemisk sykdomsaktivitet. Ved å potensielt redusere PBG-nivå og cytokin-nivå, så kan det bli minsket risiko for framtidige komplikasjoner av AIP som leverkreft, nyresvikt og nerveskader. Studier har vist økt prevalens av komorbiditeter som nyresvikt, nyrekreft og hypertensjon ved AIP og særlig økt risiko for primær leverkreft hos personer med AIP og langvarig økt PBG (1,2). Vi undersøker kostens påvirkning på vevs- og serum-glukose, plasma-insulin- og cytokinnivå, aminosyrer og mikrobiota i tarm ved AIP, og disses sammenheng med PBG. Siden en del personer med AIP også har fatigue, velger vi også å måle effekten av karbohydratrik kost på mitokondrieaktivitet ved AIP. Dessuten kartlegger og påviser vi potensielle mutasjoner i mitokondrielt genomisk DNA ved AIP. Vi leter etter nye markører ved AIP gjennom RNA sekvensering og maskinlæring.

## Vi måler:

Symptomer, PBG-, kontinuerlig vevsglukose (Freestyle Libre3) og plasma/serum insulin-glukose, cytokin- og aminosyrenivå samt



Illustrasjonen laget med BioRender.com.

mikrobiota i tarm og kroppssammensetning (Tanitavekt) vil bli undersøkt før og etter hver 4 ukers kostintervensjon og sammenlignes. Fysisk aktivitet måles underveis vha. akselerometer. Mitokondrieaktivitet måles på cellenivå som «oxygen consumption rate» vha. SeaHorse på Avdeling for molekylær ernæring ved UiO. Mutasjoner i mitokondrielt DNA og RNA undersøkes også da defekter i oksidativ energimetabolisme er kjent for å være assosiert med inflammasjon og kreft. Samarbeidspartnere fra både Nord universitet og UiT Norges Arktiske Universitet er med og bidrar med kunnskap om dette.

## Akutt intermitterende porfyri, hva er det?

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en arvelig metabolsk sykdom som gir opphopning av porfobilinogen (PBG) og

symptombilde med anfall av oftest intense magesmerter, men det kan også heller være smerte andre steder som i rygg og ekstremiteter. Smertene er gjerne ledsaget av kvalme, oppkast og forstoppelse (3). Noen anfall ledsages også av hypertensjon og takykardi. Hyponatremi er også vanlig. Det kan også være perifer nevropati, muskelsvakhet, og paralyse. Sentralnervesystemet kan være involvert med kramper, forvirring, redusert bevissthet mv. Arytmi kan potensielt også oppstå. Ved flere tilfeller av alvorlige AIP-anfall har pasienten havnet på respirator pga. lammelse av pustemuskulatur. En lang rekke symptomer kan altså sees ved sykdommen, og den kalles gjerne «den lille imitator». Symptomene har til felles at de kan forklares av nerveaffeksjon. Det er påvist lavgradig inflammasjon hos pasientgruppen (4), og økt risiko for tubulær nyresvikt og betydelig økt risiko for



primær leverkreft, og derfor anbefales jevnlig kontroll og ultralyd lever to ganger i året etter fylte 50 år. De fleste med AIP får aldri symptomer, andre får kanskje et AIP-anfall i løpet av livet, mens noen får gjentatte AIP-anfall og kronisk AIP. Det forskes for å finne ut hvorfor. Mer info finnes på: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/akutt-intermitterende-porfyri-aip/>

Det er mange kjente utløsende faktorer ved AIP, de har det til felles at de påvirker hemsyntesen i lever, gjerne gjennom forbruk av heme eller påvirkning på det første enzymet i leverens hemsyntese, ALAS1: Enkelte medikamenter, stress, slanking, infeksjoner, inflammasjon, alkohol, syntetiske østrogen, progesteroner mv. (se figur 1).

### Hvorfor prøve ut karbohydratrik kost som behandling?

De behandlinger som ellers finnes for AIP gis intravenøst på sykehus ved AIP-anfall, har bivirkninger, og de er kostbare (5,6). Karbohydratrik kost kan potensielt forebygge

AIP-anfall gjennom sin virkning på hemsyntesen i lever. Pasienter med AIP har lenge blitt anbefalt å spise rikelig med karbohydrater og unngå fasting. Imidlertid er det kliniske evidensgrunnlaget bak rådet sparsomt. Ingen randomiserte kontrollerte studier er utført på kostbehandling ved AIP. Det mangler altså en godt dokumentert forebyggende behandling som kan redusere den kroniske biokjemiske sykdomsaktiviteten. Dessuten har pasienter med AIP ikke klart å etterleve rådene om høyt nivå av karbohydrater i kosten (7,8). Studier på celler og i mus har tydet på at økte nivåer av glukose og insulin kan påvirke hemsyntesen i lever ved AIP gjennom ulike mekanismer (9), noe som kan redusere nivå av PBG, altså gi lavere biokjemisk sykdomsaktivitet i AIP. I denne kliniske studien ønsker vi å undersøke disse sammenhengene. Kanskje kan økt mengde karbohydrat i kosten påvirke glukose og insulinivå hos mennesker på en slik måte at det påvirker sykdomsaktiviteten ved AIP? For første gang benyttes kontinuerlig vevs-glukosemåler og samtidig gjentatte målinger av PBG i urin under to ulike kostplaner i en overkrysningsstudie av personer med AIP.

\*Eksklusjonskriterier for deltagelse i studien:

- Har ikke AIP
- Under behandling som ledd i annen klinisk forskning på AIP
- Graviditet
- Diabetes
- Under 18 år

### Hvem utfører studien:

Studien vil bli koordinert og utført av forskere ved Nordlandssykehuset og partnere ved UiO, UiT Norges Arktiske Universitet, Nord Universitet og University of Texas Medical Branch, UTMB og Massachusetts General Hospital, MGH.

### Linker med informasjon om studien:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06273644?term=NCT06273644&rank=1>

<https://www.nordlandssykehuset.no/forskning-og-innovasjon/forskningsgrupper/klinisk-forskning-pa-akutt-intermitterende-porfyri-og-bruk-av-karbohydratrik-kost-som-behandling/>

### Huskeliste for anestesileger om AIP

Søk opp i medikamentdatabasen ved [www.drugsporphyria.net](http://www.drugsporphyria.net) for å undersøke om medikamenter kan gis til personer med AIP. Glukose iv. før operasjoner.

Unngå hvis mulig Barbiturater ved AIP (Thiopental, Fenobarbital, Pentocur m.flere). Dette fordi de er porfyrinogene legemidler. Det betyr at de gir svært høy risiko for å utløse et akutt anfall ved AIP. Les om pre -per- og postop oppfølging av akutt porfyri på:

<https://helse-bergen.fnsp.inte.nhn.no/4905b8/siteassets/seksjon/napos/documents/retningslinje-for-anestesi-pre-per-og-postoperativ-oppfolging-akutt-porfyri.pdf>

Behandling av AIP-anfall: Les på [www.napos.no](http://www.napos.no). Kortversjon; Fjerne utløsende faktorer (infeksjon, faste, stress, porfyrinogene medikamenter mv). Gi Normosang (hemarginat) iv. ved akutte AIP anfall. Smertelindring og kvalmestillende viktig. Glukose iv. Ro. I utlandet også tilgjengelig nytt medikament: givosiran (Givlaari) som gis subcutant.

Levertransplantasjon kan være kurabel behandling som er aktuelt i de alvorligste tilfellene av AIP. Biokjemisk markør som primært følges ved AIP er urin-porfobilinogen(PBG)/kreatinin, <https://analyseoversikten.no/analyser/355>, og den vil typisk være økt under AIP-anfall. For utredning av AIP se: <https://www.helse-bergen.no/nasjonal-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-nypos/porfyridiagnostikk>

### Referanser

1. Lissing, M.; Vassiliou, D.; Floderus, Y.; Harper, P.; Yan, J.; Hagstrom, H.; Sardh, E.; Wahlin, S. Risk for incident comorbidities, nonhepatic cancer and mortality in acute hepatic porphyria: A matched cohort study in 1244 individuals. *J Inherit Metab Dis* 2023, 46, 286-299, doi:10.1002/jimd.12583.
2. Lissing, M.; Vassiliou, D.; Floderus, Y.; Harper, P.; Bottai, M.; Kotopoulou, M.; Hagstrom, H.; Sardh, E.; Wahlin, S. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals. *J Intern Med* 2022, 291, 824-836, doi:10.1111/joim.13463.
3. Stein, P.E.; Edel, Y.; Mansour, R.; Mustafa, R.A.; Sandberg, S.; Members of the Acute Porphyria Expert, P. Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network. *J Inherit Metab Dis* 2023, 46, 662-674, doi:10.1002/jimd.12612.
4. Storjord, E.; Dahl, J.A.; Landsem, A.; Fure, H.; Ludviksen, J.K.; Goldbeck-Wood, S.; Karlsen, B.O.; Berg, K.S.; Mollnes, T.E.; E, W.N.; et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study. *Clin Exp Immunol* 2017, 187, 466-479, doi:10.1111/cei.12899.
5. Schmitt, C.; Lenglet, H.; Yu, A.; Delaby, C.; Benecke, A.; Lefebvre, T.; Letteron, P.; Paradis, V.; Wahlin, S.; Sandberg, S.; et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med* 2018, 284, 78-91, doi:10.1111/joim.12750.

6. Wang, B.; Rudnick, S.; Cengia, B.; Bonkovsky, H.L. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun* 2019, 3, 193-206, doi:10.1002/hep4.1297.
7. Garcia-Diz, L.; Murcia, M.A.; Gris, J.L.; Pons, A.; Monteagudo, C.; Martinez-Tome, M.; Jimenez-Monreal, A.M. Assessing nutritional status of acute intermittent porphyria patients. *Eur J Clin Invest* 2012, 42, 943-952, doi:10.1111/j.1365-2362.2012.02673.x.
8. Storjord, E.; Dahl, J.A.; Landsem, A.; Ludviksen, J.K.; Karlsen, M.B.; Karlsen, B.O.; Brekke, O.L. Lifestyle factors including diet and biochemical biomarkers in acute intermittent porphyria: Results from a case-control study in northern Norway. *Mol Genet Metab* 2019, 128, 254-270, doi:10.1016/j.ymgme.2018.12.006.
9. Handschin, C.; Lin, J.; Rhee, J.; Peyer, A.K.; Chin, S.; Wu, P.H.; Meyer, U.A.; Spiegelman, B.M. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell* 2005, 122, 505-515, doi:S0092-8674(05)00660-4 [pii] 10.1016/j.cell.2005.06.040.





# Global anestesi ur ett nordiskt perspektiv

Emily Tegnell, Specialistl kare i anestesi og intensivvård, Sahlgrenska sjukhuset, emilytegnell@gmail.com,

Jonna Idh, PhD,  verl kare i anestesi og intensivvård, Västerviks sjukhus,

Henrik J rnvall, PhD,  verl kare i anestesi og intensivvård, Karolinska Sjukhuset,

Jannicke Mellin-Olsen, Overlege anestesilogi, B rum sykehus, Norge

A är fritt, jag g r vidare till B! ABC-algoritmen hörs förmodligen på olika språk kontinuerligt någonstans i världen. För ja, fysiologin är ju densamma, men f ruts tningarna för att som anestesilog leda resusciteringen skiljer sig desto mer. I den här artikeln skriver vi om anestesi i låg- og medelkomstl nder (LMIL) från vårt nordiska perspektiv. Vi som skriver artikeln har främst erfaring fra Afrika söder om Sahara men även från Östeuropa, Asien og Sydamerika.

## På liv og d d

“Du vet, ikväll hade jag en patient”, säger en svensk narkosläkare som är i Centralafrikanske republikken. “Hon blir sämre og sämre sirkulatorisk trots att de till slut var klare med hennes hysterektomi i ketalar. Så jag bad narkossjusk taren blanda dubbelsp tt adrenalin og läget blev mer og mer kritisk. Jag ville også tuba. Det konstige var att så här i efterhand kan jag se att ju svårare situationen blev, ju f rre

Jag frågade om adrenalin og Ruby ber ttede att hon aldrig sett någon som överlevt som fått adrenalin. Og nästan alla som blev intuberte dog ju også.”

En annen narkosläkare ber tter från ett f rl sningssjukhus i Tanzania att de fleste av mammorna som gick bort, dog “under transport”. En förklaring var att det då inte var någons fel. På samme sjukhus hade alle barn 8/10/10 i APGAR-score trots att vi st tt upptagne med att resuscitere just ett av dom barnen en bra stund.

Det h r är ju inte “vettigt”, tänker du. Men i en verklighet där avancerede livsuppeh llende åtgärder, såsom adrenalin, hjärt-lungräddning og intubation, sker sällan og därmed  r assosierede med en dödlig utgång, kan det finnes en rädsla för att få skulden för det intr ffede.

Kan vi jämföre dette med ett nordisk system där det ofta inte finnes någon läkare som säger – stopp, nu räcker det, nu ska den här patienten slippe fler operationer og IVA-vård? Det är ju ibland

inte heller “vettigt”, n r vi bara fortsätter og fortsätter. Både situationerna  r eksempel på komplekse problem, frustrerende f r någon som kommer utifrån, men ingetdera g r lätt att fixa av någon som kommer utifrån. Att vända og vrida på liknende etiske problem med kollegor från en helt annen kontekst kan g re att vi ser på vår situation med nye ögon og bidra till förändring.

## Global hälsa behöver anestesi

I ett globalt hälsoperspektiv har anestesi länge varit en förbisedd spesialitet. “If surgery is the neglected stepchild in global health, anaesthesia is his invisible friend” (McClain) [1]. Orsaker till dette kan vara att anestesi har ansetts som högteknologisk og resurskrävande og därför ikke hälsoekonomisk [2].



Idag saknar många människor i l gkomstl nder tilgjengelig sikker anestesi. Foto: Emily Tegnell



Missriktet välvilja ved donasjoner av utrustning risikerer att skapa medicintekniske “kyrkog rder”. Foto: Emily Tegnell

The Lancet Commission on Global Surgery 2015 bedömde att cirka 70 % av världens befolkning saknede tilgjengelig sikker anestesi [3]. Mycket har hänt sedan dess og fler og fler länder har fått kapacitet att sätta opp nasjonale standarder för anestesi (“National Surgical, Obstetric, and Anaesthesia Plans”, NSOAP) [4, 5]. Andra v rldsomspennende initiativ  r tex World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA) där 150 medlemsländer arbeider med att p verke beslutningsf tter, tilh ndeh lla utdanningsmateriale, jobba med patientsäkerhet og innovasjon. WFSA har også tillsammans med Världshälsoorganisationen (WHO) tagt fram en minimumstandard f r sikker anestesi “The International Standards for a Safe Practice of Anaesthesia”. [6, 7]

## Anestesipersonal

För att oppnå ett minimum av de kirurgiske behov man fann i LMIL bedömde The Lancet Commission on Global Surgery att ytterligere 143 millioner kirur-



“IF SURGERY IS THE NEGLECTED STEPCHILD IN GLOBAL HEALTH, ANAESTHESIA IS HIS INVISIBLE FRIEND” (MCCLAINE)

## Kyrkog rder för medicinsk utrustning

Det saknes således anestesipersonal, men är det verkligen m jliggitt  r n rmere 70 % av regionale sjukhus i Afrika söder om Sahara sakner en så enkel sak som en pulsoximeter [3, 9, 10] og att 40 % av medicintekniske utrustning, i många fall doneret sådan, har hamnet på en dammig “kyrkog rd” i något h rn på sjukhuset? [11]

Tyv rr st mmer ovanstående p st enden v l  verens med vår erfaring. En kombinasjon av store behov, felriktet v lmening og en artighet att som mottagere ikke tacke nei når någon erbjuder sitt st d. “Gammalmodig men fullt funksjonerende labutrustning” (som ingen på plass kan underh lla), “fina ambulanser” (som 2021 levererades till Belgrad men d r b rarna ikke fikk plass), “gamle respiratorer under Covid-pandemien” (men ingen som vet hur man respiratorv rdar pasienter), listen kan gøres lång.

Anestesi år som kjent en teknikkberende spesialitet og vi år glade  t monitorering, infusionspumper og anestesiparasit, men også beroende av medicintekniske kompetens. I Norden byts en felende anestesiparasit snabbt ut mot en fungerende, og v r medisin-tekniske avdeling fels ker og best ller reservdelar. Den h r kedjan gl ms tyv rr bort ved de fleste donasjoner av medicinsk utrustning og bidrar till att “kyrkog rden” v xer sig allt større. [12]

Capacity building – sjuksk terskor under simulerings vning på ett sjukhus i Zambia. Foto: Emily Tegnell



### Global hälsa i ny tapping

Med dårlige erfaringer av medisinsk turism, neokolonialisme og donasjoner som ikke er til n nning, er det numera utdanning og "capacity building" som er i ropet. (9) [13]

"Capacity building refers to the process of developing and strengthening the skills, knowledge, abilities, and resources of individuals, organizations, and communities to improve their effectiveness, efficiency, and sustainability. The goal is to empower individuals and groups to better achieve their objectives and contribute to the overall development of a community or sector." S sger ChatGPT.

Men er vi som nordiske anestesiologer verkligen rätt personer   bidra med utdanning i en kontekst som er så skild från vår egen? Vi vet hvordan man bedömer vätskestatus med invasive metoder og huruvida sevofluran lämpar sig för att söva patienter med f rh jtt intrakraniellt tryck, men vad spelar det för roll när det saknas personal, mediciner och monitorering? Det kanske blir det omvända, det blir vi som påminns om att vår anestesis förfader, Torsten Gordh lyckades

De svenska restnoteringarna står sig ganska sl tt mot den brist på viktiga läkemedel som är vardag f r anestesipersonal i många l gkomstl nder.

sänka sjukhusmortaliteten avsevärt på Karolinska sjukhuset med hjälp av blott fyra saker; syrgas, sug, svalgtub och sänkt huvudända.

### Mycket att vinna

Även om det  r svårt att bidra till global hälsa på ett hållbart och klokt sätt finns det mycket att vinna för alla parter. Inte minst för den patient som du och din anestesikollega, från l t säga Madagaskar, klarar igenom en svår operation, eller det barn som överlever sin blindtarmsinflammation för att du råkade vara på plats i Centralafrikanska Republiken.

Vår kollega som åkte till Zanzibar berättar om att laga respiratorslangar med tejp, och hur man bäst delar på en ampull spinalbedövning. Att utöva anestesi i LMIL

 r att använda de resurser som finns och den som ger sig i v g på uppdrag för kunskap och erfarenhet att plocka fram där hemma "när krisen/kriget/pandemin kommer". Med våra utbytta erfarenheter utmanar vi inte minst dysfunktionella system med vår fr gvishet, "Ska det vara på det här viset?"

### Avslutning

Anestesi har nu börjat uppmärksammas som en viktig del i global hälsa och även om det  r svårt att bryta sig loss från ett paradigme med neokolonialisme [5, 14, 15], hoppas vi att vi tillsammans med vår växande skara anestesikollegor kan sprida kunskap om hur anesthesiologisk kunskap och r tt utrustning är en hörnsten i global hälsa.

Så vi fortsätter att i kör ropa "ja: A är fritt". ■



**Kommentar:** Forfatterne har nylig publisert en artikkel i Läkartidningen som kompletterer dette innlegget. Det inngår i et temanummer om global anestesi og kirurgi der det også står mye annet spennende. Ref. «Tegnell E, Idh J, J rnvall H, Mellin-Olsen J. Anestesi – h rnsten i global h lsa [The role of anaesthesia in global health]. Lakartidningen. 2024 Nov 21;121:24021. Swedish. PMID: 39600160.

### REFERENSER

- Meara JG. Global Surgery and Anesthesia Manual: 2014.
- Bae JY, Groen RS, Kushner AL. Surgery as a public health intervention: common misconceptions versus the truth. Bull World Health Organ. 2011;89:394.
- Meara JG, Leather AJ, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. Lancet. 2015;386:569-624.
- Peters AW, Roa L, Rwamasirabo E, et al. National Surgical, Obstetric, and Anesthesia Plans Supporting the Vision of Universal Health Coverage. Glob Health Sci Pract. 2020;8:1-9.
- Borst RAJ, Wehrens R, Bal R. "And when will you install the new water pump?": disconcerted reflections on how to be a 'good' Global Health scholar. Global Health. 2023;19:19.
- [2024-02-21]. <https://wfsahq.org/>
- Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, et al. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. Anesth Analg. 2018;126:2047-55.
- Kemphorne P, Morriss WW, Mellin-Olsen J, et al. The WFSA Global Anesthesia Workforce Survey. Anesth Analg. 2017;125:981-90.
- Walker IA, Obua AD, Mouton F, et al. Paediatric surgery and anaesthesia in south-western Uganda: a cross-sectional survey. Bull World Health Organ. 2010;88:897-906.
- Funk LM, Weiser TG, Berry WR, et al. Global operating theatre distribution and pulse oximetry supply: an estimation from reported data. Lancet. 2010;376:1055-61.
- Perry L, Malkin R. Effectiveness of medical equipment donations to improve health systems: how much medical equipment is broken in the developing world? Med Biol Eng Comput. 2011;49:719-22.
- WHO Team HPPaSH, Medicines Selection, IP and Affordability (MIA). Guidelines for medicine donations, revised 2010: <https://www.who.int/publications>: 2010.
- UNDP. Capacity assessment and development in a systems and strategic management context. 1998.
- Qin R, Alayande B, Okolo I, et al. Colonisation and its aftermath: reimagining global surgery. BMJ Glob Health. 2024;9.
- Jumbam DT. How (not) to write about global health. BMJ Glob Health. 2020;5.

Takk til SFAI-tidningen og forfatterne for muligheten til   publisere denne artikkelen i NAForum.



Lena Montalv o  
Pårørende  
lhm2303@gmail.com

## Når flammene slokner, hva nå? – En historie om det   være pårørende

Kj re deg som leser dette, jeg håper at du kan hjelpe. Ikke meg, men den som kommer etter. Egentlig hadde jeg ikke tenkt   skrive til deg, for hvilken forskjell gjør nå disse artiklene. Mitt håp er at det gir deg forståelse. Forståelse som gir kraft til endring.

Historien min har på en måte en annen hovedperson, mannen min, for ja, jeg er pårørende. Du vet, de som er mest til bør n r legene skal redde liv.

Det var sankthans aften, vi skulle kose oss, lage b l i fjæra og nyte junikvelden i nord. For anledningen brukte vi min mors hus, 4 mil fra byen, siden de var bortreist. Mannen min, jeg og sønnen v r på fire år. Vi hadde handlet inn både pølser, lomper og godteri.

Når bålet skulle tennes skjedde det utenkelige. Han tok fyr, flammene sto opp fra han, rett foran øynene på meg og den vettskremte gutten v r ropte «pappa, pappa, buksene dine er borte»

Redselen og sjokket grep meg. Hva skjedde nettopp? Jeg var helt handlingslammet. Heldigvis hadde vi noen naboer som kunne hjelpe meg med   ringe ambulanse. Helikopteret kom, jeg fikk puttet telefonen sammen med han f r de fløy avgårde til



Rullestol og vanskelige humper på sykehusets takterasse.

UNN. Omfanget var usikkert. Jeg var veldig bekymret over huden på hånda som falt av. Som viste seg   være den minste skaden i det hele.

Kvelden da vi skulle kose oss gikk ikke som planlagt. Plutselig sto jeg alene på landet med en gutt som gikk inn og ut av sjokket. Når ambulanspersonellet i bil kom var han mest opptatt av at det var en flue i rommet.

Skulle jeg kj re etter? Sitte på gangen   vente med en fireåring? Nei. Jeg fikk beskjed om   ringe og høre med legene. Det ble vel to tre samtaler den natten, usikkert omfang sa de, n ler og operasjon, beregn deg på 6 uker. Kom imorgen til visitt.

Mamma! Mamma! Gr t gutten.

På et tidspunkt kom min mamma hjem.



Sov jeg? Husker ikke.

Dagen etter skulle vi symbolsk kjøre til butikken for nye bukser. Planen min var klar.

Helt til telefonen ringer, han må til Bergen, flyr om 30 minutter sa de.

Det tar 30 min å kjøre lovlig til UNN fra der vi var.

Vi hoppet i bilen, suste avgårde, rekker vi det?

Hadde det vært kontroll hadde nok førerkortet blitt tatt.

Vet du hvor stor parkeringsplassen er når du har det travelt? Flyr han nå?

Gangene på UNN var også ukjente på det tidspunktet. Senere skulle jeg og gangene bli godt kjent.

Vi fant fram i tide, det lå en mann innbandasjert i en seng. Dere har noen minutter før vi drar så ambulanspersonene. De sto klare til å trille han ut i ambulansflyet.

Hva sier man? Forsinker vi han nå, burde han ha vært dratt avgårde?

Husker ikke om vi stotret noen ord. Selv husker han ingenting av dette. De trillet han ut.

Vi sto der alene igjen i et stort rom. Ingen lege, ingen forklaring, annen enn den jeg fikk på telefonen før vi heiv oss i bilen.

Ring Haukeland.



Dag 2: Han er på sykehus og vi må være i sandkassen, ingenting er normalt.

Og ja, jeg er kjempeglad for at han kom til Haukeland. Han ble tatt kjempegodt vare på.

Jeg ringte og måtte forklare, at vi hadde sett alt både jeg og fireåringen. Hvordan funker dette, skal vi bare komme med første fly?

-Nei, ikke kom var beskjeden.

-Vent.

-Han er ikke våken, omfattende operasjoner.

Dagen etter, hvordan går det? Skal vi komme?

-Nei, ikke kom.

Vi sov ikke mye, når jeg lukket øynene på natten så jeg flammer. Barnegråt og trøsting.

På nettet kunne jeg lese at Haukeland er spesialisert på brannskader. De hadde også et bra opplegg rundt pårørende, sto det.

Bare vi kommer oss dit tenkte jeg.

Ny dag, ny ringerunde, om han var våken fikk han ikke snakke selv.

-Nei ikke kom sa hun igjen.

Jo nå kommer vi sa jeg. Jeg kjøper billett nå så er vi der om to dager.

-Ok sa hun.

Ny dag, ny ringerunde, imorgen er vi der sa jeg. - Ok sa hun.

Fastlegen kunne forklare meg at jeg var frisk, sjokkert, men uskadet. Sjøkket ville gi seg nå på dag 3-4 og etter det ville det være en tilpasningsperiode på to uker til en ny hverdag. Ingen grunn til sykemelding. Jeg er uskadet. At jeg ikke sover eller spiser? Går over, bare skjerpe meg litt.

De neste ukene mine må jeg ta ut som ferie.

Vi reiser ned, med «feil» flyselskap så gutten er sur og vil ikke. Senere har han sagt at han trodde pappa var død. Han så at pappa brant, så ble han jo bare borte.

Vi er utslitte begge to når vi blir plukket opp av min far som heldigvis bor i utfor Bergen.

Blir kjørt til Haukeland. Vet ikke helt hva jeg skal forvente. Går opp trappene til femte og brannavdelingen. Ingen velkomst og ingen pappa. En sykepleier ber en annen om å ta oss med til naboavdelingen, han er overført dit i dag.

Det er en lang korridor. Helt i enden er det sånn plastikk sofa.

Vi setter oss ned i den, urolige. Sykepleieren går inn på et firemannsrom og kommer trillende ut med en mumieversjon av pappa. Ondt har han og.

«Her er han» sier hun og går.

Hun gikk, lot oss sitte der i ubehagelige sofaen og se på hverandre. «Au» sier han, fireåringen åler og vrir seg urolig på sofaen, vil bare se Netflix. Vi prøver å ha en samtale, men drar hjem ganske fort.

Det skulle gå over en, kanskje to uker før jeg får vite at det er et lekerom på brannskadeavdelingen.

Hvorfor ble vi ikke tatt dit? Jeg hadde gitt beskjed om hvem vi var og når vi kom flere ganger på telefon.

Det er duplo og en koseligere stemning på lekerommet.

Den første dagen ble visitten i enden på en gang. Ingen forklaring på tilstanden



I gul frakk på besøk.

annen enn den han som pasient, neddepot og i smerte kunne gi.

Jeg tok ikke med fireåringen min til Haukeland igjen før de ringte etter han. Hvorfor tar du han ikke med spurte de? Enda visste jeg ikke om lekerommet.

For å få vite noe om skadene måtte jeg spørre travle sykepleiere. Jeg fikk en fin tegning av sykepleier Tina. De ukene jeg kjørte fram og tilbake til sykehuset hver ettermiddag mellom 17 og 20, kan jeg ikke huske at jeg møtte en lege. Jo, kanskje på slutten.

Siden mannen min er voksen måtte han være alene under legevisitten. Aldri ble jeg spurt om å være med.

Kan man det?

Mannen min har heller ingen annen familie enn oss to her i Norge. Det er kun vi som kommer på besøk.

Jeg strekker ikke til, men prøver å være støttende. Kjenner på redselen når han ønsker seg shampoo og vil at jeg skal smugle det inn, uten å si ifra til sykepleierne. Det klør sånn. Jeg ombestemmer meg, men han stotrer seg til vasken. Hva om stiftene popper ut? Jeg hjelper han.

Kanskje jeg var for velfungerende? Smilende?

Sa jeg «det går bra», men spurte noen? Hadde noen tid til å sjekke?

Det gjør vondt, ikke trill så fort. Jeg har en nål i ryggen sier han sammenbitt når vi er på trilletur utfor avdelingen. Jeg har hentet rullestol nede og tatt med opp, idag var den



store ledig. Dessverre er jeg ikke så god å dytte som jeg burde ha vært.

En dag er han ikke der når jeg kommer, «operasjon» sier de. Hva betyr det? «Du må vente. Det gikk bra. Var det en hastegreie eller utsatt sårrens? Husker ikke.

De ringte som sagt tilslutt etter gutten, vi kom og han fikk snakke litt med en spesialist en gang, på lekerommet. Utenom besøkstiden 17–20.

Han fikk leke med legeutstyr. Vi fikk trille pappa ned på kiosken og spise is. Dette gjorde vi flere ganger før ferien min var over og vi dro hjem, uten pappa.

Ingen snakket med oss om hva man bør si, passe på og snakke om med barn som har sett slike ulykker. At abstrakter bør unngås. Forhåpentligvis har vi fomlet oss fram sånn passelig. Vi får denne samtalen først når pappa blir flydd til UNN etter 4–5 uker.

At flyreisen til pårørende barn kunne bli dekket?

Det fikk jeg heldigvis vite på høsten. Billig var de jo ikke hastebillettene fra Tromsø til Bergen.

Om dere vil kan dere klage fikk jeg vite. Hva skulle det vært godt for? Vi er ferdige på Haukeland, i den grad vi i det hele tatt ble registrert der. Jeg hadde ingen energi igjen.

Jeg var der nede ferien min og en langhelg. Han var mye alene.

Han ble tatt godt vare på av sykepleiere og leger. Huden helet og de har fulgt han opp. Jeg er evig takknemlig for innsatsen de har gjort for han.

Det er to og et halvt år siden nå. Vi har eksponert oss for bål, vært på fantastisk burn camp og møtt andre likemenn. Det er en prosess og for hver gang vi er der kommer det nye ting fram. Det har jo gått fint.

Helt til jeg idag så noen som gjorde et triks med brennende frø, en flamme som

ikke kan spre seg. Flammene sto opp foran armen hennes, akkurat som de gjorde på hans. Jeg knakk sammen, dratt tilbake til ulykken, gråt og gulvet med skoene mine ble vått.

**Derfor ber jeg, om du kan – så gjør noe for den neste pårørende.**



Endelig kan vi gå med pappa igjen (UNN).

## Vitnesbyrd fra Sudan

### – En observasjon fra Leger Uten Grenser



SKANN  
QR-KODE  
FOR Å  
LESE MER



Khadija Mohammad, og datteren Malaka. «Jeg har blitt fordrevet på grunn av krigen i Sudan. I Tululu-leiren har vi ikke tilgang til helsetjenester for meg og familien min. Jeg reiste over en time til Zalingei Teaching Hospital for å få behandling for barnet mitt Malaki, som testet positivt for malaria på sykehuset. I Hasahissa-leiren fikk vi medisiner gratis. Her i Zalingei er det ikke det samme. Men i dag (for første gang) fikk vi medisiner gratis.» April, 2024. Foto: MSF.

Den 15. april 2023 brøt det ut kamper mellom den sudanske hæren (SAF) og Rapid Support Forces (RSF) i Khartoum. Selv om dette ikke er den første interne konflikten i Sudan, er det den første som nådde landets hovedstad. Siden har volden, krigføringen og kaoset spredt seg til andre deler av landet. Hittil har det ikke blitt oppnådd en varig våpenhvile, og kampene fortsetter. De stridende partene fortsetter å blokkere humanitær tilgang.

Sudan er den største og raskest voksende flyktningkrisen i verden. Hele 11 millioner mennesker har blitt drevet på flukt fra hjemmene sine, 8,1 millioner er interne flyktninger, og resten har flyktet over landegrensene, i hovedsak til Sør-Sudan, Tsjad og Egypt. Det viser tall per 6. oktober fra FNs høykommissær for flyktninger (UNHCR).

25 millioner mennesker, halvparten av befolkningen, trenger nødhjelp. I tillegg

lever 25,6 millioner mennesker allerede i sultkrise, ifølge tall fra IPC (Integrated Food Security Phase Classification) fra juni 2024. Verdens helseorganisasjon (WHO) rapporterer at 15 millioner mennesker ikke har tilgang til helsetjenester, og at mellom 70 og 80 prosent av helsefasilitetene ikke fungerer. Frykten for vold har tvunget mange helsearbeidere på flukt, og angrep på helseinstitusjoner skjer alarmerende ofte.



I områder som er vanskelig å komme seg til, som Darfur, Khartoum eller Al Jazirah, er Leger Uten Grenser ofte den eneste internasjonale organisasjonen som er til stede. Behovene er langt større enn vi klarer å håndtere.

Over halvparten av befolkningen er påvirket av sult, helsevesenet har kollapset, og det er ingen tegn til at volden mot sivile og angrep på helsehjelp avtar. Krisen i Sudan er en av de verste vi har sett på flere tiår.

Når en krise eller katastrofe rammer, er det alltid de lokale kreftene som responderer først. Det gjelder også i Sudan, der den største humanitære krisen i verden pågår nå. Det er de lokale som blir igjen når de internasjonale evakueres eller et prosjekt stenges ned.

I Leger Uten Grenser er 90% av de ansatte fra lokalbefolkningen, Dr. Ibrahim\* er én av dem.



I samarbeid med helsedepartementet setter Leger Uten Grenser opp og driver et kolerabehandlingssenter med 100 sengeplasser i Atbarah by, som har registrert det høyeste antallet koleratilfeller i delstaten. Siden intervensjonen startet, har 360 pasienter blitt behandlet per 8. september. Når senteret er fullt etablert, vil Leger Uten Grensers akutteam utvide innsatsen til å omfatte helsefremmende aktiviteter, og de kan også støtte andre helseinstitusjoner i området for å styrke koleraresponsen. September, 2024. Foto: MSF.

## Arbeid til lyden av kuler og bomber

### Vitnesbyrd fra Dr. Ibrahim\*

*«Akkurat nå er jeg i Khartoum, der jeg arbeider til lyden av kuler og bomber. Jeg savner familien min veldig, men jeg vet at jeg har en plikt overfor landet og folket mitt.*

*Jeg heter Ibrahim og de siste to årene har jeg vært allmennlege i Leger Uten Grenser. Historien min starter i 2022 på en underernæringsavdeling ved Al Amazon-sykehuset. Et år senere begynte krigen og jeg befant meg i Wad Madani, i sentrum av konflikten.*

*Den første tiden fulgte vi med på nyhetene og så strømmet av mennesker på flukt fra Khartoum til Wad Madani. Vi satte opp feltklinikker i leirene og tilbød den helsehjelpen vi kunne. Men etter hvert som vi ble vitne til utmattelsen som var risset inn i ansiktene til de menneskene på flukt, innså vi at deres behov var større enn bare fysisk behandling. De trengte også psykisk helsehjelp.*

*I sju måneder arbeidet vi utrettelig i disse leirene, der vi behandlet underernæring, meslinger, kolera og andre utbredte sykdommer og ga konsultasjoner om psykisk helse. Vi ble en livline for disse menneskene helt til konflikten eskalerte og tvang oss ut av leirene.*

*I et desperat forsøk på å fortsette arbeidet vårt prøvde vi å jobbe fra Wad Madani-sykehuset, men mangelen på strøm, vann*

*og trygge forhold gjorde det umulig. Byen ble en spøkelsesby, og vi måtte evakuere.*

*Menneskene som var på flukt, hadde hatt en grusom opplevelse på veien til Wad Madani. Noen kom med kjerrer, andre på ryggen av esler. Mange hadde gått i fem dager uten mat, og de var fullstendig utmattet da de kom frem. Sykdommer herjet, og forsyningene var i ferd med å ta slutt.*

*De mobile klinikkene våre var fulle av pasienter. Hver dag ventet over to hundre mennesker på å få behandling. Til tross for det intense presset holdt vi ut, prioriterte mellom alvorlige og mindre alvorlige tilfeller, overførte alvorlige tilfeller til sykehuset og behandlet de mindre alvorlige på stedet.*

*I de første dagene av angrepet mot Wad Madani trosset vi lyden av eksplosjoner for å hjelpe sykehusteamet med å behandle skuddskader, granatskader og splinterskader. Men da kampene kom farlig nær sykehuset, måtte vi evakuere pasientene og dra tilbake til bostedet vårt.*

*Vi ble avhørt av bevæpnede menn, boligen vår ble gjennomsokt, og kjøretøyene våre ble stjålet. I dag er vår største utfordring mangelen på medisinsk utstyr.*

*Vi har gått tom for kirurgisk utstyr, og vi er på nippet til å stanse alt arbeid med mindre det kommer forsyninger.*

\* Han kan ikke stå fram med sitt virkelige navn, med tanke på egen sikkerhet, men han ønsker å fortelle oss hvordan det er å jobbe i Sudan



*Gjennom alt dette tok jeg en personlig risiko ved å bestemme meg for å bli og hjelpe til, samtidig som jeg evakuerte min egen familie til Sennar. Beslutningen om å fortsette, til tross for kamphandlingene og faren, var en vanskelig beslutning, men jeg stolte på Gud og valgte å hjelpe andre.*

*Nå er jeg i Khartoum, der jeg jobber til lyden av kuler og bomber. Jeg har ikke sett familien min på fire måneder, og de er ikke lenger i Sudan. De er trygge i Saudi-Arabia. Jeg savner dem veldig, men jeg vet at jeg har en plikt overfor landet og folket mitt.*

*Hver dag møter jeg mennesker som minner meg på hvor viktig arbeidet mitt er. Jeg husker en mor fra en leir i Wad Madani som lyste opp da hun møtte meg igjen i Khartoum og gjenkjente meg som Dr. Ibrahim, som pleide å besøke dem i leiren. Gleden ble kortvarig da hun fortalte meg at en funksjonshemmet mann som jeg pleide å se til, hadde dødd av skuddskader. Det var tungt å høre.*

*Før krigen var livet normalt. Jeg dro til sykehuset, hjalp pasienter og dro så tilbake til familien min. Nå ligger byen min i ruiner, familien min er borte, og følelsen av frykt er gjennomtrengende.*

*I disse mørke tidene har jeg fortsatt håp. Jeg lengter etter den dagen da krigen tar slutt, freden råder, og vi kan jobbe med å bygge og utvikle landet vårt uten trusselen om å bli tvunget til å forlate det.»*

April, 2024



Tarik, en 27 år gammel etiopisk flyktning: «Jeg flyktet til Sudan med familien min og ble bosatt i Um Rakuba. Siden jeg kom til leiren, har jeg og familien min fått kontinuerlig behandling av Leger Uten Grenser. Nylig fødte jeg sønnen min på sykehusets fødeavdeling. Jeg er takknemlig for helsehjelpen jeg og barnet mitt har fått.» Øst i Sudan, nær den etiopiske grensen, ligger Um Rakuba-leiren i delstaten El Gedaref. Leiren ble åpnet i november 2020, og ble etablert for å huse flyktninger som flyktet fra konflikten i Tigray i Etiopia. Etter at den pågående krigen i Sudan brøt ut i april 2023, har leiren blitt utvidet til å omfatte flyktninger og asylsøkere som er sekundært fordrevet fra Khartoum, Al Jazirah og andre deler av landet, i tillegg til de opprinnelige etiopiske flyktningene. Ved utgangen av februar 2024 hadde leiren ifølge UNHCR plass til 17.300 flyktninger. Mai, 2024. Foto: Mohamed Omer/MSF.



Anhar Hassan Mohammed Omar er 29 år gammel og bor i Sør-Darfur. Hun sto overfor mange utfordringer, blant annet hadde hun ikke nok penger til å komme seg til sykehuset. Hun jobbet 16-timers skift kontinuerlig for å dekke kostnadene til behandling og ernæring fra begynnelsen av svangerskapet til hun var i niende måned. Hun ankom Nyala Teaching Hospital, gjennomgikk keisersnitt og fikk alle nødvendige medisinske tjenester. Hun nevnte at mange gravide kvinner i denne kritiske perioden ikke får skikkelig helsehjelp, og uttrykte sin dype takknemlighet til alle de ansatte. September, 2024. Foto: Abdoalsalam Abdallah/MSF.



Angrep på helseinstitusjoner. Leger Uten Grenser-team vurderer skadene på en MSF-støttet helseinstitusjon i Sudan, etter en plyndring og storming. April, 2024. Foto: MSF.





## Cyanokit

SERB

### Antidot.

VO3A B33 (Hydroksokobalamin, Vitamin B12)

### PULVER TIL INFUSJONSØSKE, oppløsning 5 g:

Hvert hetteglass inneh.: Hydroksokobalamin 5 g, saltsyre.

### Indikasjoner

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

### Dosering

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

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

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

**Videre dosering:** Avhengig av forgiftningens alvorlighetsgrad og klinisk respons kan det gis en 2. dose som i.v. infusjon. Basert på pasientens tilstand kan infusjonsraten for 2. dose variere fra 15 minutter (for svært ustabile pasienter) til 2 timer. **Voksne:** 5 g. **Barn:** Fra spedbar til ungdom er 2. dose 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g. **Maks. dose:** Voksne: 10 g. Barn: Fra spedbar til ungdom er 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 rekonstrueres med 200 ml væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning er anbefalt), og medfølgende steril overføringskanyler skal brukes. Bare hvis natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning ikke er tilgjengelig kan Ringerlaktatoppløsning eller 5% glukosebrukes. Vend og snu hetteglasset i minst 60 sekunder for å blande oppløsningen. Må ikke ristes, da risting av glasset kan føre til skumdannelse som gjør det vanskeligere å kontrollere oppløsningen. Fordi den rekonstruerte oppløsningen er mørkerød, kan det hende at partikler ikke sees. Det medfølgende intravenøse infusjonssettet må derfor brukes, ettersom det inneholder et spesifialfilter. Infusjonssettet må primers med den rekonstruerte oppløsningen. Gjenta prosedyren om nødvendig med det andre hetteglasset.

**Administrering:** Til i.v. infusjon.

### Forsiktighetsregler

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

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

### Graviditet, amming og fertilitet

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

### Bivirkninger

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

### Overdosering/Forgiftning

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

### Egenskaper

**Virkningsmekanisme:** Basert på hydroksokobalamins evne til tett binding av cyanidioner. For å forme cyanokobalamin binder hvert hydrokso-kobalaminmolekyl ett cyanidion ved å erstatte hydroksylgruppen.

**Proteinbinding:** Signifikant binding til plasmaproteiner og fysiologiske forbindelser med lav molekylvekt.

Kobalamin (III)-kompleksene som dannes har lav molekylvekt, og inkl. hydroksokobalamin.

**Halveringstid:** Ca. 26 og 31 timer for hhv. 5 og 10 g.

**Utskillelse:** Gjennomsnittlig total mengde av kobalaminer (III) utskilt i urinen i en samleperiode på 72 timer er ca. 60% av en dose på 5 g dose, og ca. 50% av en dose på 10 g. Mesteparten av urinutskillelsen skjer i de første 24 timene. Hos cyanidforgiftede er det forventet at hydroksokobalamin binder seg til cyanid og danner cyanokobalamin som skilles ut i urinen. Farmakokinetikken kan påvirkes av kroppens cyanidbelastning, ettersom cyanokobalamin er rapportert å ha en halveringstid 2-3 ganger lavere enn totale kobalaminer (III) hos friske frivillige.

### Oppbevaring og holdbarhet

For ambulant bruk, kan Cyanokit i korte perioder utsettes for temperaturvariasjoner som forekommer ved vanlig transport (15 dager utsatt for temperatur fra 5-40°C), transport i erikonen (4 dager utsatt for temperaturer fra 5-60°C) og frysing/opptining (15 dager eksponert for temperaturer fra -20°C til 40°C).

**Oppbevaringsbetingelser for rekonstruert 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, natriumfentanyl, propofol og tiopental. Kjemisk inkompatibilitet er observert med natriumsulfat, natriumnitritt og askorbinsyre. Disse legemidlene må derfor ikke gis samtidig gjennom samme intravenøse inngang som hydroksokobalamin. Dersom blodprodukter (heller, røde blodceller, 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 INFUSJONSØSKE, oppløsning:

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

<sup>1</sup> Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell staned, se HELFO.

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

<sup>3</sup> Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

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

