



NAForum



37-1
2024

Anbefaling om bruk av angiotensin II (Giapreza®) ved behandling av septisk sjokk
CAVE penicillin – Altfor ofte er denne diagnosen feil med store konsekvenser for pasienten
Med hjertet for hjernen



thermo scientific

ImmunoCAP[®]
TRYPTASE

ImmunoCAP Tryptase-test

Unik markør for alvorlige reaksjoner / mastocytose.

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

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

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

Referenser

1. Schwartz, L.B., Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. 26(3): p. 451-63.

2. Bonifazi, F., et al., Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy, 2005. 60(12): p. 1459-70.

3. Horny H-P et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.

4. Valent P, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2011(157):215–25.

Finn ut mer på thermoscientific.com/phadia

ThermoFisher
SCIENTIFIC

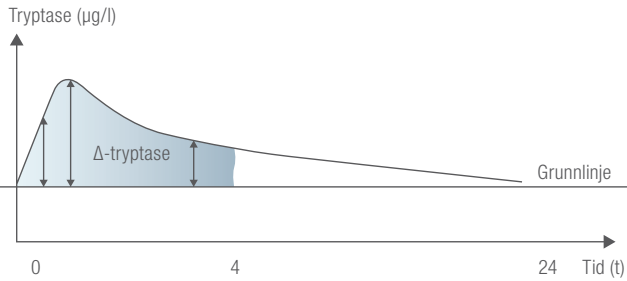
Tryptase (hva og når)

Forbigående forhøyet tryptasenivå

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

Etabler tryptase basalnivå

- 24 – 48 timer etter reaksjonen, når alle kliniske symptomer er tatt hånd om ^{2,3}
- Mastcelle-aktivering bekreftes dersom Δ-tryptase er ≥ 20% av pasientens eget basalnivå + 2 µg/li ⁴



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 leder@nafweb.no
Nestleder	Randi Marie Mohus St Olavs hospital nestleder@nafweb.no Kontakt mot Anestesiutvalget
Kasserer	Erling Holen Stavanger universitetssjukehus kasserer@nafweb.no Kontakt mot Smerteutvalget
Sekretær	Ingrid Fæhn Brekke Oslo universitetssykehus Ullevål sekretar@nafweb.no Kontakt mot Akuttutvalget
Medlemssekretær	Vegard Tørå Dokka Sørlandet sykehus Arendal medlemssekretar@nafweb.no
Høstmøtesekretær	Oda Husebekk-Wiik HMR Ålesund/UNN Tromsø hostmote@nafweb.no
Styremedlem	Kirsten Kjelstrup UNN Tromsø styremedlem@nafweb.no Kontakt mot Intensivutvalget

Design/layout
Apriil Media
www.apriil.no

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

Forsidebilde
«PeaceOff» av NIMI
(www.instagram.com/nimistreetart)
Foto: Øistein Jakobsen
(www.facebook.com/groups/STREETARTBERGEN.TRUE)

NAForum på internett
www.nafweb.no

INNHold

NAForum, Vol 37; 2024, nr. 1



- 4 Lederen har ordet

5 Redaktøren har ordet

6 Styrets hjørne
- 8 Anbefaling om bruk av angiotensin II (Giapreza[®]) ved behandling av septisk sjokk i Helse Vest
- 14 Datathon – et eksempel på tverrfaglig samhandling mellom klinikere og it-spesialister for å øke kunnskapen om kunstig intelligens
- 17 Forskningsstipend og opphold ved Cleveland Clinic i Abu Dhabi
- 22 Med hjertet for hjernen
- 24 Norsk pasientskadeerstatning – Av interesse for anestesileger?
- 28 Bokomtale: «Narkosens hemmeligheter»
- 30 Norsk Standard for Anestesi 2024
- 32 Phd-avhandling: Whole blood in prehospital damage control resuscitation: – Safety, feasibility, and logistics
- 34 CAVE penicillin – Altfor ofte er denne diagnosen feil med store konsekvenser for pasienten



nafweb.no

NR 1 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/	



Svein Arne Monsen

Leder Norsk anestesilogisk forening
leder@nafweb.no

Lederen har ordet

Motivert og ydmyk

Det er snart et år siden valgkomiteen spurte om jeg kunne være kandidat til ledervervet i foreningen vår. Jeg bruker å svare ja - så lenge jeg kan.

Jeg har bakgrunn fra et lokalsykehus (Helgelandssykehuset Sandnessjøen), og fra en universitetsklinikk (UNN Tromsø). Nå jobber jeg på det som man tidligere kalte et sentralsykehus (Nordlandssykehuset Bodø). Der jobber jeg som leder, men har stor glede av morgenmøter, undervisning og litt klinikk. Jeg er en generalist. I store deler av min yrkeskarriere har jeg kombinert ledelse og klinikk. Begge deler er veldig fint, og jeg skal tviholde på begge deler så lenge det er bra nok for pasientene og mine kollegaer. Jeg har til og fra involvert meg i arbeid i Legeforeningen, som leder i Nordland Legeforening og Overlegeforeningens representant i Utvalg for Kvalitet og pasientsikkerhet. De siste årene har jeg vært leder i Anestesiutvalget. Jeg gleder meg stort over at vi har vedtatt en revidert Norsk Standard for anestesi som offisielt er gjeldende fra 1 mars 2024.

Jeg er flink til ikke å ta bekymringene på forhånd. Det var først når jeg gikk inn i Høstmøtesalen på det flotte arrangementet i Bergen i oktober at jeg kjente at det store alvorlet sank inn. Hadde jeg tatt meg vann over hodet? Etter hvert som jeg traff bekjente og hørte på gode innlegg og diskusjoner steg motivasjonen til å være tillitsvalgt for kollegaer. Det nye styret

består av nytt og gammelt og vi er en bra gjeng. Jeg kjenner fortsatt på ansvaret, men gleder meg stort.

Vår kjære NAF-Forum-redaktør, Anne Berit, har allerede avkrevd det nye styret ei programerklæring. Styret har knapt møttes så det får hun ikke ennå, men noe kan allikevel pekes på.

Legeforeningens president, Anne-Karin (Anka) Rime, har sammen med sitt sentralstyre pekt ut et «Et godt legeliv» som et satsningsområde i den kommende perioden. Det er et naturlig valg i etterkant av *#lalegerleve*. For meg er det naturlig at også vi anestesileger diskuterer hva som skal til for at så mange som mulig av oss kan få et godt legeliv. Vi har valgt en flott spesialitet der det skulle være mulig å nok utfordringer, og ha det fint yrkeskarrieren ut. Hvor er det skoen trykker for at mange ikke føler at dette stemmer for dem? Faglig utvikling og reell påvirkning på egen arbeidshverdag er sentrale stikkord. Styret i NAF ønsker å bidra i dette arbeidet.

Det er viktig at sykehusene har en sterk faglig ledelse. Derfor må vi ta lederansvar. Vi anestesileger har en ekstra fordel med at vi vet mye om hele sykehusdriften. Vi er over alt. Jeg har hatt stor glede av å bruke mine overlegepermisjoner til å besøke andre avdelinger i landet. Å se hvordan erfarne kollegaer løser kliniske utfordringer har gitt meg nye verktøy i verktøykassen.

Jeg har også møtt lederkollegaer som hver dag tar et stort ansvar for at avdelingen skal være så god som mulig for kollegaer og pasienter. Det kan ofte være en ensom jobb - alle veier. Det er viktig å styrke legelederens og anestesifagets posisjon i driften av avdelingene våre.

Vår spesialitet står på flere områder i krevende diskusjoner med andre kollegaer i helsevesenet. Hvordan skal vi samarbeide med anestesisykepleierne? Hvordan få til et sømløst samarbeid med andre spesialiteter på intensivavdelinger og i akutt-mottak? Hvem skal gjøre hva? Mitt utgangspunkt er at den kritisk syke pasienten skal møtes og behandles av de med den beste kompetansen. Stabilisering og behandling av kritisk syke pasienter er vårt felt, gjennom hele kjeden som redder liv. Her må det gjøres viktige avklaringer. Det fortjener alle.

På vegne av styret i NAF: Vi gleder oss til å ta fatt på arbeidet som tillitsvalgte for faget og kollegaer.

Lev vel!

Svein Arne



Anne Berit Guttormsen

Redaktør NAF-Forum
anne.guttormsen@helse-bergen.no

Redaktøren har ordet

En crazy verden

2024, et nytt år i en skummel verden. Jeg påvirkes av krigen i Gaza og i Ukraina. Grusomheter presenteres hver eneste dag. Verdenssamfunnet klarer ikke å stoppe jævelskapen. Putins argeste kritiker tas livet av en gang for alle. Russere i Moskva demonstrerer, kastes i fengsel, målbindes. Valg i USA, to eldre menn uten en selvinnsikt kjemper mot hverandre, en husker ikke hvem som er president i Frankrike, den andre er lystløner og kriminell. I Norge sliter vi også med tillit til våre politikere; en stjeler og lyver, andre har et lemfeldig forhold til habilitet og regler for plagiat og hvordan man siterer. En erkjenner hva saken går i, tar konsekvensen og trekker seg, en annen klorer seg fast og erkjenner på ingen måte feilgrep. Tilliten går til null.

Norges mest populære fastlege er dr. AI skriver Dagens medisin og etterlyser hvem som skal ta ansvaret for god pasientinformasjon. Her har vi et ansvar vi som utdanner helsepersonell; de må også skolerer i mellommenneskelig kommunikasjon. AI kan ikke ta over her også.....

Den første delen av året har vært travel for meg. Jeg har vært på konferanse på Svalbard, undervist i Tromsø, vært på hytta og gått på ski. Jeg har kost meg rett og slett.

I dette nummeret er det mange spennende innlegg. Du kan blant annet lese om *Dataathon*, et konsept utviklet i USA. Dette er en konferanse hvor deltakerne er fra ulike profesjoner; leger, statistikere, samfunnsvitere, forskere og studenter, fra ulike himmelstrøk, møtes for å dissekere store datasett. Intensjonen er å forlate silotenkning og isteden arbeide tverrfaglig for å studere muligheter og begrensningene for bruk av kunstig intelligens i helsetjenesten.

Les også om bruk av EEG for å evaluere narkosedybde og meld deg gjerne på symposiet som arrangeres 11. april i Oslo.

Redaktøren har også anmeldt boken *Narkosens hemmeligheter* skrevet av en kollega - fornøylig lesning.

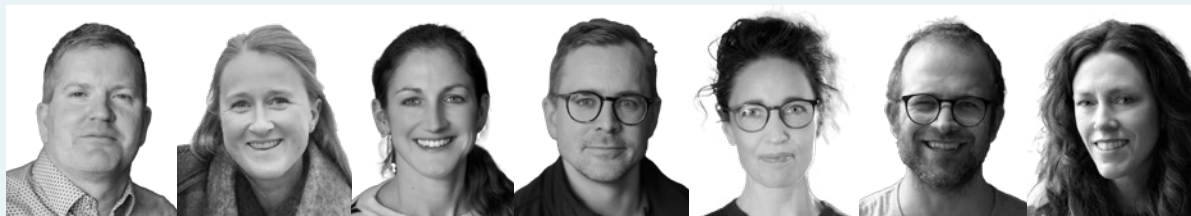
Les også om at Beslutningsforum synes det er greit å anbefale angiotensin II (Giapreza®) ved behandling av septisk sjokk. Er du enig i at det er vel anvendte penger?

God lesning av alle artiklene i NAF-Forum nr 1 2024.

AB

Du mener livet er en kamp
jeg er enig
men rett som det er
er det hjemmekamp
og vi topper laget
har sola i ryggen
medvind
og alle heier på oss

Trygve Skaug



Kirsten Brun Kjelstrup
Styremedlem

Styrets hjørne

Takk til avtroppende, velkommen påtroppende!

Nytt og gammelt styre møttes i Trondheim for overlevering av stafettpinnen den 25. januar. Det ble effektivt og hyggelig, slik det ofte går for seg når gode kolleger har handover.

Vi har fått noen nye navn i styrevervene. Svein Arne Monsen, som vi kjenner fra arbeidsgruppen for ny NSA er leder. Ingrid Fæhn Brekke er installert i jobben som sekretær og Erling Haug Holen er vår nye kasserer. Velkommen til alle tre.

Høring om akuttmedisinske tjenester

NAF-styret har levert høringssvar til kommende stortingsmelding om akuttmedisinske tjenester. Vi mener at stortingsmeldingen må rette blikket framover og planlegge for gode akuttmedisinske tjenester som Norges befolkning vil trenge 10, 20 og 50 år fram i tid.

- Det er for få intensivplasser.
- AMK bør bemannes med anestesilege hele døgnet.
- Det må utvikles behandlingsprosedyrer for kritiske pasientforløp som er samstemt mellom helseregioner.
- Det er viktig med en god fastlegeordning.
- Legevakt og akuttmottak bør ikke slås sammen.
- Prehospitale akuttmedisinske tjenester må være dimensjonert for avstander og lokale forhold i sine nedslagsfelt.
- Luftambulansetjeneste er et supplement til, men ikke en erstatning for, sykehus med fullverdige akuttmedisinske funksjoner.

Høstmøtet

Høstmøtet er en viktig arena for faglig inspirasjon og nettverksbygging blant anestesilegene. Høstmøtesekretær Oda oppsummerte at alle de involverte var fornøyde med arrangementet i 2023. All ære til den lokale komiteen i Bergen! Økonomisk gikk arrangementet med overskudd, og det var bra, med tanke på prisøkningen og forventede utgifter til årets Høstmøte. Samarbeidspartnerne i industrien har gitt tilbakemeldinger om at utstillingen var godt besøkt, det er en forutsetning for fortsatt sponning. Styret konkluderer med at det blir utstillers-quiz i Oslo i oktober.

Etterutdanning og videreutvikling for spesialister

Educational committee i SSAI har tatt initiativ til nordisk samarbeid om en felles anbefaling om et rammeverk for etterutdanning av spesialister i anesthesiologi. Planen er å publisere en spesialartikkel i ACTA. Det første møtet i arbeidsgruppen ble holdt i Malmø 26. og 27. januar. Representantene fra Danmark, Sverige, Finland, Island og Norge var helt enige om at vi ønsker et porteføljebasert opplegg for etterutdanning. Det ble også tydelig at det finnes lite data som beskriver hvor mye tid, og hvordan, anesthesiologer sørger for sin kontinuerlige faglige og profesjonelle utdanning. I Norge har vi avtalefestet utdanningspermisjon, fire måneder hvert femte år, i tillegg til ti dager per år. Det aner oss at disse ti dagene ofte ikke kan benyttes av hensyn til drift, men her mangler det tall som sier noe sikkert. Kanskje NAF vil få en forespørsel om kartlegging i nær framtid?

Styret diskuterte også en henvendelse fra kardiologiske fagmiljø om at anestesimiljøet skal bidra til en akkreditering i Acute CardioVascular care, ACVC, som utgår fra European Society of Cardiology (ESC). Akkrediteringen innebærer blant annet opplæring i intubasjon for å kunne utføre dette selvstendig på lavrisikopasienter. NAF styrets mening at avansert luftveishåndtering bare skal utføres av personell som har fått god opplæring, regelmessig trening og inngående forståelse for risikoen det innebærer å legge en pasient i narkose. I Norge er det bare vår spesialitet som har dette i sine læringsmål, det er ingen grunn til å lage lokale varianter som ikke støttes av Helsedirektoratet.

Takk til Jon Henrik!

Det har vært to lærerike og inspirerende perioder med deg. Du har ikke firt en millimeter på kvalitet og faglighet, og du holdt anestesifanen høyt gjennom pandemien. Vi i styret har fått e-poster, høringssvar og uttalelser i et forrykende tempo fra deg. Tusen takk for innsatsen!



i-gel
PLUS



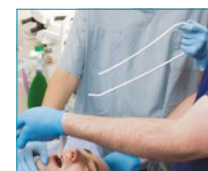
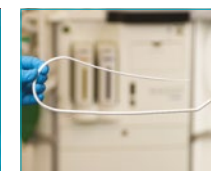
i-gel® har utviklet seg



For mer informasjon vennligst
skann QR-koden eller besøk
www.intersurgical.com/info/igel-plus



Universal Stylet Bougie™



Universal stylet og bougie
i samme produkt



Kontakt oss for mer
informasjon og vareprøver

Intersurgical Norge

info@intersurgical.no

69 26 50 50



Gard Frodahl Tveitevåg Svingen
Haukeland universitetssjukehus,
Hjerteavdelingen, Intensivmedisinsk seksjon
gard.frodahl.tveitevag.svingen@helse-bergen.no



Torgeir Folkestad
Haukeland universitetssjukehus,
Kirurgisk serviceklinikk, Seksjon for intensiv



Phillip Seidel
Stavanger universitetssjukehus,
Klinikk A, Intensivavdelingen



Michael Hahn
Helse Fonna, Haugesund sjukehus,
Kirurgisk klinikk, Anestesiavdelingen

Anbefaling om bruk av angiotensin II (Giapreza®) ved behandling av septisk sjokk i Helse Vest

MANDAT

Arbeidsgruppen er på oppdrag av Regionalt intensivutvalg i Helse Vest bedt om å gi en anbefaling om bruk av angiotensin II (Giapreza®) ved behandling av septisk sjokk. Formålet er en lik tilnærming til bruk i Helse Vest.

Arbeidsgruppen består av Torgeir Folkestad (overlege, Haukeland universitetssjukehus (HUS), Kirurgisk serviceklinikk, seksjon for intensiv), Phillip Seidel (overlege, Stavanger universitetssjukehus, Klinikk A, Intensivavdelingen), Gard Frodahl Tveitevåg Svingen (overlege, HUS, Hjerteavdelingen, seksjon for intensiv) og Michael Hahn (overlege, Helse Fonna, Haugesund sjukehus, Kirurgisk klinikk, Anestesiavdelingen).

OPPSUMMERING

Angiotensin II markedsføres i Norge under handelsnavnet Giapreza® og virker som en ikke-katekolaminerg vasopressor ved intravenøs infusjon. Legemiddelet ble godkjent av det amerikanske (FDA) og det europeiske (EMA) legemiddeltilsynet i hhv 2017 og 2019, basert på ATHOS-3-studien, som er den eneste tilgjengelige, randomiserte kliniske fase 3-studien som er utført for legemiddelet. Denne studien blant 344 voksne pasienter med refraktært, hovedsakelig septisk, sjokk viste at angiotensin II som tillegg til standard behandling med væskeresuscitering og konvensjonelle vasopressorer ga en statistisk signifikant høyere andel pasienter som oppnådde en økning i middelarterietrykk (MAP) på minst 10 mmHg og/eller MAP $\geq$ 75 mmHg ilar tre timer, som var studiens primære endepunkt. Studien var ikke designet for å

undersøke harde, kliniske endepunkter, men det var en trend mot lavere dødelighet i intervensjonsgruppen etter én og fire uker. Det var ingen åpenbare subgruppeforskjeller. Foruten mangel på harde, kliniske endepunkter, ble studien kritisert for lav ekstern validitet, og det ble sett et numerisk høyere antall tromboemboliske hendelser i intervensjonsgruppen. Det var også usikkert i hvor stor grad pasientpopulasjonen hadde kompromittert organperfusjon som nødvendig gjorde høydose og eventuell eskalering av vasopressorbehandling.

EMA forutsetter i sin godkjenning at en fase 4-studie blant pasienter med distributivt sjokk og pågående nyreerstattende behandling, hvorav minst halvparten fra Europa, skal realiseres ilar andre kvartal 2023. En slik studie er per september 2023 ikke i igangsatt. Statens legemiddelverk har gjennomgått tilgjengelig dokumen-

tasjon og Giapreza® er godkjent tatt i bruk i Norge av Beslutningsforum i 2023. Beregnet kostnad per pasient behandlet er ca NOK 25 000 per 2023 og i 2028 er det antatt at bruken av legemiddelet kan medføre en kostnad på ca NOK 32 millioner, men estimatet er høyst usikkert pga liten kunnskap om epidemiologiske forhold i Norge. Kost-nytte-analyser er ikke utført. Ingen andre norske universitetssjukehus har tatt legemiddelet i bruk per september 2023.

Arbeidsgruppen konkluderer med at det per oktober 2023 ikke foreligger adekvat evidens på harde, kliniske endepunkter som rettfærdiggjør innføring av legemiddelet i Helse Vest, og at angiotensin II har en uavklart risikoprofil. Den eksterne validiteten ved ATHOS-3 er også for lav. Eventuell bruk bør inntil videre foregå i regi av randomiserte kliniske studier.

Bakgrunn

Distributivt sjokk defineres som sirkulasjonssvikt forårsaket av vasoplegi med påfølgende hypoperfusjon av organer. Sepsis er den dominerende årsaken.¹ Det foreligger i dag ingen spesifikke retningslinjer for behandling av distributivt sjokk, men Surviving Sepsis Guidelines av 2021 angir at væskeresuscitering og oppstart med noradrenalin, sammen med adekvat antibiotika og kildesanering, er det primære behandlingstiltaket ved septisk sjokk,² der det sirkulatoriske målet er satt til opprettholdelse av MAP $\geq$ 65mmHg. Dersom bruk av noradrenalin i moderat til høy dose ikke gir adekvat respons, kan andre vasopressorer tas i bruk. En slik tilstand vil oppfattes som 'refraktært distributivt sjokk', selv om dette begrepet ikke er klart definert.³

Forekomsten av refraktært distributivt sjokk er ukjent i Norge. Statens legemiddelverk (SLV) estimerer at tilstanden affiserer 1000-1250 pasienter årlig, men denne antakelsen er høyst usikker og antallet sannsynligvis underestimert.⁴ Pasientgruppen bærer preg av uttalt morbiditet og tilstanden har høy dødelighet under sykehusinnleggelsen,³ noe som innebærer behandling i ressurskrevende intensivheter.

Angiotensin II dannes fra angiotensin I via enzymet ACE i lungene og virker primært på AT1-reseptorer i den voksne menneskekroppen.⁵ Hovedvirkningen er økning av sympatisk tonus på blodkar, men effekten er pleiotrof og affiserer bl.a. hjertet og nyrer.⁵ Allerede på 1960-tallet viste dyrestudier at angiotensin II gitt intravenøst til forsøksdyr økte blodtrykket betraktelig.⁶ I 2014 ble fase 1-studien *Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock* (ATHOS) publisert.⁷ I dette

forsøket ble voksne pasienter med distributivt sjokk randomisert til infusjon med angiotensin II 2-10mg/kg/min eller standard behandling. Det var en statistisk signifikant reduksjon i bruk av noradrenalin i intervensjonsgruppen. Dette var studiens endepunkt og la til rette for fase 3-studien ATHOS-3, som diskuteres i detalj senere.

Materiale og metode

I arbeidet med vurderingen har arbeidsgruppen hentet inn relevant informasjon fra ATHOS-3 og tilhørende substudier, vurdering fra European Medicines Agency (EMA) og Statens legemiddelverk (SLV), samt hatt muntlig korrespondanse med representanter fra intensivavsnittene ved alle de norske universitetssjukehusene. Informasjonen fra ATHOS-3 foreligger dels fra publikasjonen i New England Journal of Medicine, dels fra godkenningsrapporten fra EMA.

Innhenting av informasjon ble foretatt ilar september 2023. Arbeidsgruppen har ikke konstituert seg, men fordelt oppgavene etter skjønn. Det har vært avholdt tre nettmøter å 0.5-1 timer, og felles dokumenter har vært tilgjengelige for gjennomlesing og revisjon via Teams. Vurderingen og konklusjonen var enstemmig. Resultatene ble presentert under ledermøte for INTREG Vest 04.10.23.

Resultater

ATHOS-3

Materiale og metode

ATHOS-3 ble gjennomført i perioden 2015-2017 og randomiserte 344 (av 404 screenede) pasienter med refraktært distributivt sjokk til å motta enten infusjon med angiotensin II eller standard vasopressorbehandling⁸. Begrepet 'refraktært distributivt sjokk' ble ikke definert i studien,

men kravet var at pasienten skulle motta noradrenalin i dosering minst 0.2 ug/kg/min, eller ekvivalente doser (NED) med andre vasopressorer. Vedlagt studien fulgte en omdannelsstabell for slike. Pasientene skulle ha MAP 55-75 mmHg, men det var ingen uttalte krav til organsvikt. Det skulle ikke foreligge kardiogent sjokk, ScvO₂ skulle være minst 70 % og CVP minst 8 mmHg. Pasienter med brannskader > 20 % av kroppsoverflaten, akutt koronarsyndrom, bronkospasme, leversvikt, tarmiskemi, aktiv blødning, abdominalt aortaaneurysme, nøytropeni, behandling med VA-ECMO, eller høydose kortikosteroider (definert som > 500 mg hydrokortison eller ekvivalent/døgn) ble ekskludert. Styrkeberegning for 90 % sannsynlighet for å oppnå 20 % absolutt (eller 50 % relativ) økning i oppnådd endepunkt ga N=300. De 60 pasientene som ble screenet, men ikke randomisert, ble ekskludert fordi de ikke innfridde kravene, uten at dette spesifiseres nærmere i studien. 23 pasienter opprinnelig randomisert ble ikke med i studien, de fleste pga raskt forbedret tilstand. Randomiseringen ble videre stratifisert ihht APACHE II ($\leq$ 30, 31-40, $\geq$ 41) og MAP < 65 eller $\geq$ 65mmHg.

Baselinedata

Median alder var 62 år og det var numerisk lavere andel menn i intervensjonsgruppen. Ca 9 % av pasientene brukte ACE-hemmer og ca 7 % brukte angiotensin II-blokker (ARB). Det var numerisk, men ikke statistisk signifikant, høyere serum angiotensin II-nivåer i intervensjonsgruppen.

Median APACHE II- og SOFA II-score var hhv 27 vs. 29 og 11.8 vs. 12.7 i intervensjons- og placebogruppen. Median timediurese var 23 og 19 mL, og serum kreatinin 177 og 194 μ mol/L i hhv intervensjons- og



kontrollgruppen. Median pH for alle pasientene var ca 7.3, serum bikarbonat 19 mmol/L og serum klorid 104 mmol/L. Det forelå ikke opplysninger om serum-kalsium. Det var ingen opplysning om blod-laktat-konsentrasjoner eller tegn til annen organsvikt. Median dose av NA (eller NED) var 0.33 ug/kg/min. 35.8 % hadde mottatt fenylefrin og 24.6 % adrenalin og ca 70 % brukte vasopressin. 48.5 % av pasientene i intervensjonsgruppen mottok kortikosteroider ved randomisering, mot 33.5 % i kontrollgruppen.

Endepunktsdata

Det var en rask økning i blodtrykk i intervensjonsgruppen, og primærendepunktet ble oppnådd blant 69.9 % blant disse i forhold til hos 23.4 % i kontrollgruppen ($P < 0.001$). Dette korrelerte også med lavere bruk av NA blant pasienter som mottok angiotensin II. Det forelå ingen subgruppeforskjeller i primæranalysene.

Det var en statistisk signifikant bedret kardiovaskulær SOFA-score etter 48 timer i intervensjonsgruppen, men ingen forskjell i total SOFA-score. Etter 7 og 28 dager var det en trend mot lavere dødelighet i intervensjonsgruppen (hhv 29 og 46 %) enn kontrollgruppen (35 og 54 %). Det forelå ingen opplysninger om andre relevante utkommer mellom gruppene, slik som for eksempel antall dager på ventilator, antall dager behandlet i intensivsenhet eller bruk av nyreerstattende behandling.

Det ble gjort en mengde analyser på forskjellige alvorlige hendelser («adverse events»), og kun forekomsten av delir og infeksjon var statistisk signifikant høyere i intervensjons-gruppen. Det var likevel andre endepunkter med til dels store numeriske forskjeller, blant annet

forekomsten av arterielle og venøse tromboemboliske hendelser. Det ble rapportert 21 slike i intervensjonsgruppen og åtte i kontrollgruppen. Det var sju tilfeller av dyp venetrombose blant pasienter som mottok angiotensin II, mot ingen blant dem som fikk standardbehandling, og denne forskjellen var statistisk signifikant. Pasienter i intervensjonsgruppen så også ut til å få litt høyere hjerterefrekvens (sinustakykardi), men det var ikke klare signaler om økt risiko for maligne arytmier.

Post-hoc-analyser av ATHOS-3

Tumlin et al. publiserte i 2018 en subgruppeanalyse av 105 pasienter med akutt nyresvikt med RRT ved inklusjon.⁹ Pasienter med kronisk nyresvikt og oppstart RRT etter inklusjon ble ikke tatt med. Det ble funnet økt 28 dagers overlevelse (53 % vs. 30 %), bedre MAP-respons (53 % vs. 22 %) og høyere grad av avviklet RRT-behandling (38 % vs. 15 %) i behandlingsgruppen.

Wieruszewski et al. publiserte i mai 2023 en subgruppeanalyse av pasienter med NED på hhv ≤ 0.25 ug/kg/min og > 0.25 ug/kg/min¹⁰. En fant her redusert 28-dagers dødelighet hos pasienter som fikk angiotensin II i subgruppen med lav NED (HR 0.51; 95 % CI 0.27–0.95, $p = 0.03$), men ingen forskjell i subgruppen med høy NED (HR 0.93; 95 % CI 0.64–1.35, $p = 0.71$). Gruppene var imidlertid svært små, og det ble ikke utført formell statistisk interaksjonsanalyse. Ved analyser av terskel NED ≤ 0.3 var det ingen signifikant forskjell.

Godkjenning av FDA

FDA gav i desember 2017 godkjenning til bruk av Giapreza til bruk i behandling av distributivt sjokk hos voksne.¹¹ Godkjenningen er basert på data fra ATHOS-3-

studien. En konkluderer med at studien er godt utført og selv om en ikke finner signifikant effekt på mortalitet eller andre klinisk utkomme, er det overbevisende evidens for effekt på blodtrykk, uten tegn til alvorlige bivirkninger. FDA anbefaler merking med advarsel om risiko for trombotiske hendelser og anbefaling av profylaktisk antikoagulasjon. Det er anbefalt videre studier før evt bruk i pediatriisk populasjon.

Godkjenning av EMA

European Medicines Agency (EMA) ga i juni 2019 midlertidig markedsføringstillatelse for Giapreza, basert på data fra ATHOS-3.¹² EMA konkluderte med at risk-benefit ut fra tilgjengelig evidens tillater bruk av angiotensin II hos voksne pasienter med refraktært septisk eller distributivt sjokk, som er vedvarende hypotensive tross adekvat væske-resuscitering og bruk av etablert vasopressorterapi. Midlertidig distribusjonstillatelse av EMA ble gitt under forutsetning at produsenten innen 30. juni 2024 gjennomførte en randomisert dobbelblindet klinisk multisenterstudie, for å kartlegge videre effekt og sikkerhet ved av Giapreza ved behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller distributivt sjokk. Studien skal inkludere pasienter med akutt nyresvikt og behov for RRT, samt inkludere minimum 400 pasienter, hvorav minimum 50 % av disse var europeiske. Det er stilt krav om harde endepunkt i form av data på 28 dagers mortalitet og morbiditet, endringer i organperfusjon og sikkerdata angående iskemiske og tromboemboliske hendelser.

Metodevurdering ved SLV

Statens legemiddelverk (SLV) har i etterkant av EMA-rapporten utført en enkel

metodevurdering, publisert 20.02.2023.⁴ Basert på denne ble Giapreza godkjent for bruk i Norge av Beslutningsforum 22. mai 2023.¹³

I sin vurdering har SLV mottatt innspill fra ikke-navngitte eksperter innen feltet fra norske universitetssykehus. Disse angir et svært usikkert epidemiologisk grunnlag for beregning av antall norske pasienter som vil ha indikasjon for behandling med angiotensin II, men det estimeres at det kan dreie seg om 1000–1250 pasienter årlig. Sannsynligheten er imidlertid stor for at dette tallet er underestimert. Beregnet kostnad per pasient behandlet er ca NOK 25 000 per 2023, og i 2028 er det estimert at bruken av legemiddelet kan medføre en kostnad på minst NOK 32 millioner, dersom alle pasienter med indikasjon mottar behandlingen.

Kommunikasjon med norske universitetssykehus

Vi har kontaktet universitetssykehusene i alle de fire helseregionene i Norge. Per i dag har ingen av dem innført angiotensin II i sine behandlingsretningslinjer for distributivt sjokk pga for svak evidens på harde, kliniske endepunkter. De vi har vært i kontakt med er imidlertid positive til å bidra i en eventuell randomisert klinisk multisenterstudie.

Kommunikasjon med PAION

I brev til arbeidsgruppen datert 04.09.23 bekrefter produsenten PAION Deutschland GmbH at den planlagte kliniske virkningsstudien etter krav fra EMA ikke er startet opp.

Gjeldende retningslinjer

Det finnes per dd ingen spesifikke retningslinjer for bruk av vasopressor ved refraktært distributivt sjokk generelt, men Surviving

sepsis campaign guidelines 2021 konkluderer med at angiotensin II kan vurderes brukt som adjunktiv behandling ved septisk sjokk, til tross for svært lav evidenskvalitet.²

Diskusjon

Validitet

I ATHOS-3 studerte en i utgangspunktet representativ populasjon med distributivt sjokk og som mottok relativt høye doser vasopressorer uten tilstrekkelig effekt, selv om 2/3 av pasientene hadde MAP > 65 mmHg ved baseline. Median vasopressordose var imidlertid betydelig høyere enn inklusjonskriteriet på minst 0.2 NED/kg/min, og således er det en diskrepans mellom inklusjonskriterium og faktisk studert populasjon. En stor andel av pasientene mottok også behandling med vasopressin i ganske høy dose, en praksis som synes mer utbredt i Nord-Amerika enn i Europa. Overføringsverdien til europeiske, og mer spesifikt norske, forhold er derfor noe usikker. I tillegg var viktige pasientgrupper ekskludert, bl.a. dem med nøytropeni. Sistnevnte må en anta utgjør en ikke ubetydelig andel av sepsispasienter i en norsk intensivenhet.

Primærendepunktet (MAP ≥ 75 mmHg eller økning på minst 10 mmHg) synes relevant i en klinisk setting, men er likevel et surrogatendepunkt som ikke direkte kan knyttes til kliniske endepunkt, herunder mortalitet. Det er også viktig å nevne den manglende evidensen på at MAP ≥ 75 mmHg gir bedre utkomme enn lavere MAP-grenser hos populasjonen med septisk sjokk.²

Alvorlighetsgrad av septisk sjokk

Til tross for relativt høye vasopressordoser hos de inkluderte pasientene, foreligger det ingen opplysninger utover APACHE-II, s-kreatinin og timediurese om hvilken

organsvikt pasientene hadde på dette stadiet, eller informasjon om spesifikke organmarkører eller blodlaktat. Dette vil være klinisk informasjon som i stor grad styrer bruk av vasopressorer. Blodgassanalyser viste bare en helt beskjeden acidose, noe som indikerer relativt lav grad av organhypoperfusjon, men etter vår mening ville informasjon om blod-laktat og/eller SvO₂ være spesielt viktige markører i så henseende. Imidlertid må en tolke s-kreatinin og lav timediurese dithen at pasientene sannsynlig hadde nyreskade.

Sikkerhet

Det var en trend mot lavere dødelighet ved bruk av angiotensin II, men studien var ikke styrkeberegnet for dette endepunktet og funnet var ikke statistisk signifikant. Trenden mot lavere dødelighet er likevel betryggende.

Selv om en fant en reduksjon i kardiovaskulær komponent av SOFA score (som er forventet, siden scoren defineres av MAP og vasopressorbruk¹⁴), var det ingen signifikant forskjell i total SOFA score mellom gruppene. Dette kan indikere at en eller flere av de andre komponentene i SOFA score økte, men dette er ikke belyst nærmere.

Vi deler EMA og SLVs bekymring omkring eventuell økt risiko for tromboemboliske hendelser ved bruk av angiotensin II, som tidligere er vist å ha protrombotiske egenskaper i dyrestudier og studier på friske voksne.¹⁵

Pasienter med akutt koronarsyndrom ble ekskludert fra ATHOS-3. Blant disse pasientene kan en tenke seg at redusert bruk av NA vil ha en gunstig arytmi sparende effekt, slik en har sett i studier der



vasopressin har redusert dosene av katekolaminer.¹⁶ At angiotensin II ga høyere hjertefrekvens i form av sinustakykardi, men ikke fant forskjellig forekomst av andre takarytmier i ATHOS-3 er derfor til en viss grad beroligende. ATHOS-3 inkluderte kun pasienter med «high-output» sjokk (cardiac index >2.3L/kg2/min). Det er derfor usikkert hvilke effekter medikamentet kan medføre hos pasienter med påvirket myokard, som er rapportert forekommende hos opptil 70 % av pasienter med sepsis.¹⁷ Man må i tillegg være oppmerksom på at den makrosirkulære effekten av vasopressorbehandling ikke nødvendigvis speiler mikrosirkulasjon i endeorganene. Bl.a. er det sett lavere myokardperfusjon ved bruk av noradrenalin uavhengig av MAP blant uselekterte intensivpasienter.¹⁸

Post hoc-analysene utført av Wieruszewski et al indikerer en sterkere effekt på harde endepunkter ved bruk av angiotensin II allerede ved lavere NED enn 0.2mcg/kg/min. Dette funnet kan ikke omsettes klinisk uten fare for betydelig indikasjonsglidning, og i tillegg er risiko og doseeffekt i kombinasjon med flere vasopressorer/vasopressin imidlertid per i dag usikker. Evt implementering krever strengere sikkerhetsdata, da en vil utsette en større gruppe med trolig lavere baseline-dødelighet for potensiell risiko.

Angiotensin II har sammenliknet med andre vasopressorer en fysiologisk gunstig effekt på glomerulær filtrasjonsrate ved å hovedsakelig gi konstriksjon i efferent arteriole, og dermed øke det glomerulære trykket.¹⁹ I tillegg indikerer prekliniske studier at angiotensin II kan gjenopprette glomerulær filtrasjon og øke urinutskillelse uten å øke oksygenforbruket i nyrevev.²⁰

Følgelig er resultatene i subgruppen som mottok RRT hypotesedannende om at angiotension II kan ha en spesielt gunstig profil ved refraktær vasoplegi og samtidig nyresvikt.

Videre studier

Med bakgrunn i disse betraktningene er en adekvat styrkeberegnet randomisert klinisk studie med mer betydningsfulle kliniske endepunkt, slik som død, behov for organstøttende behandling eller varighet av intensivoppholdet, sterkt ønskelig før en eventuelt tar angiotensin II i bruk. Med tanke på den hyppige forekomsten av relevante endepunkter i en populasjon med refraktært septisk sjokk, må en anta at en slik RCT vil være realistisk å gjennomføre. Det er imidlertid bekymringsverdig at fase 4-studien som er påkrevd av EMA for opprettholdelse av godkjenningen av angiotensin II ikke er igangsatt. Dermed fremstår videre markedsføringstillatelse i Europa etter andre kvartal 2024 usikker.

Arbeidsgruppen mener det videre er viktig at fremtidige studier favner et så bredt spekter av pasienter som mulig, for å øke generaliserbarheten og den eksterne validiteten. At en fase 4-studie i større grad skal involvere europeiske pasienter er i så måte ønskelig sett fra et norsk ståsted.

Tidligere studier har vist variasjoner i angiotensin I- og II-nivå er korrelert til utkomme ved sepsis og kan potensielt identifisere pasienter som har nytte av angiotensin II-tilførsel.²¹ Derfor virker det fornuftig å også randomisere innenfor klinisk relevante subgrupper, slik som for eksempel kategorisert etter systemisk nivå på angiotensin I og II, der det var numriske, men ikke-statistisk signifikante, forskjeller mellom gruppene i ATHOS-3,

eller ihht bruk av brukere av ACE-hemmere eller ARB.

Konklusjon

Arbeidsgruppen mener det per i dag ikke foreligger tilstrekkelig evidens på effekt på klinisk relevante endepunkt til å ta i bruk angiotensin-II i klinisk praksis. Selv om tilgjengelig evidens ikke gir signaler om vesentlig fare ved bruk av medikamentet, mener vi sikkerheten er ufullstendig kartlagt, spesielt sett i lys av mulig indikasjonsglidning med bruk ved tilfeller med mindre alvorlige septiske sjokk.

Vi mener derfor at en eventuell innføring i utgangspunktet bør gjøres i form av deltagelse i en klinisk randomisert kontrollert multisenterstudie tilsvarende den som er pålagt av EMA.

Referanser

1. Vincent JL and De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726-34.
2. Evans L et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247.
3. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C and Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care.* 2018;22:215.
4. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering i spesialisthelsetjenesten. ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer. 18.04.2023. (URL: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_004_Angiotensin%20II_Giapreza_Hypotensjon%20subgruppe%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf)



5. Lavoie JL and Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology.* 2003;144:2179-83.
6. Derrick JR, Roland B and Anderson J. Angiotensin-a new pressor agent. *Ann Surg.* 1962;156:214-21.
7. Chawla LS et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care.* 2014;18:534.
8. Khanna A et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2017;377:419-430.
9. Tumlin JA et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med.* 2018;46:949-957.
10. Wieruszewski PM et al. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. *Crit Care.* 2023;27:175.
11. US Federal Drug Agency. APPLICATION NUMBER: 209360Orig1s000. SUMMARY REVIEW. NDA 209360 / Angiotensin II acetate (LJPC-501). 2017. (URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209360Orig1s000SumR.pdf)
12. European Medicines Agency. Assessment report. Giapreza. International non-proprietary name: angiotensin II. Procedure No. EMEA/H/C/004930/0000. 2019. (URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf)

13. Nye metoder. Sykehusinnkjøp. Angiotensin II (Giapreza). 2023. (URL: https://nyemetoder.no/Documents/Prisnotater/ID2019_004%20angiotensin%20II_Giapreza_refrakt%C3%A6r%20hypotensjon_prisnotat_offentlig.pdf)
14. Lee HJ et al. Modified cardiovascular SOFA score in sepsis: development and internal and external validation. *BMC Med.* 2022;20:263.
15. Celi A, Cianchetti S, Dell’Omo G and Pedrinelli R. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1723-9.
16. McIntyre WF et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1889-1900.
17. Beesley SJ et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med.* 2018;46:625-634.
18. Bleakley C et al. The Impact of Norepinephrine on Myocardial Perfusion in Critical Illness. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:1019-1020.
19. Denton KM, Anderson WP and Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279:R629-38.
20. Wan L, Langenberg C, Bellomo R and May CN. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care.* 2009;13:R190.
21. Bellomo R et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1253-1261.

Datathon – et eksempel på tverrfaglig samhandling mellom klinikere og it-spesialister for å øke kunnskapen om kunstig intelligens

Bakgrunn

Interessen for kunstig intelligens (KI) har for alvor steget de siste årene, spesielt etter introduksjonen av Chat GPT i 2022. Innenfor flere fagfelt har KI vist potensiale til å øke diagnostisk presisjon og risikostratifisering. Dette inkluderer blant annet felt som hjertestans og hjerteinfarkt^{1,2}. Intensivmedisin er et annet fagfelt som har blitt skissert til å egne seg til KI-bruk grunnet utstrakt monitorering og innsamling av strukturerte pasientdata³. Helsepersonellkommisjonen peker på KI som et verktøy for å øke både kvalitet og effektivitet i helsetjenesten⁴. Riktig bruk av KI forutsetter derimot god digital og klinisk kompetanse hos helsepersonell. Utvikling av rettferdige KI-modeller er en utfordring, i og med at forutinntatte modeller kan svekke klinikers diagnostiske presisjon og ikke minst pasientsikkerheten⁵.

Implementering av KI-modeller i Norge er fortsatt nybrottsarbeid. Det er flere pilotprosjekter for implementering, blant annet helseforetaket Vestre Vikens innfasing av KI for røntgendagnostikk for å utelukke frakturer⁶. Resultatene til nå viser reduserte ventetider for pasientene og ingen økt tendens til å overse frakturer med behandlingsmessig konsekvens⁶.

Datathon

Datathon, en datafokuset variant av Hackathon, er et konsept utviklet fra USA som går ut på å arbeide intensivt i tverrfaglige grupper med ulike store datasett. I helsetjenesten består gruppene av individer med variert kompetanse fra helsevesenet, datavitenskap, forskning og samfunnsvitenskap. Formålet med slike Datathon er å gå bort fra silotenking ved å arbeide tverrfaglig med store datasett for å utforske mulighetene og begrensningene for bruk av KI i helsetjenesten.

Datathon ble arrangert 7.–8. januar ved Eitri Medical Incubator, Universitetet i Bergen (UiB) i samarbeid med Stavanger Universitetssjukehus (SUS), Haukeland Universitetssykehus (HUS) og MiT Critical Care Data Group. Målet med Datathon var å utforske og utvikle arbeidshypoteser som et templat for videre utviklingsarbeid og kompetansebygging. I alt deltok rundt 40 deltakere fra Norge og utland som ble inndelt i seks ulike grupper.

I forkant av Datathon ble det utviklet syntetiske datasett ved bruk av synthcity⁷. Dette innebærer at data konstrueres ved bruk av matematisk modellering basert på mønster i fra originale datasett, noe som

sørger for anonymisering. Graden av anonymisering ble testet ved bruk av anonymeter⁸. Denne metoden regnes som den mest avanserte teknikken for data-anonymisering og er validert av det franske datatilsynet⁹. Utvikling av syntetiske datasett har høstet ros for sin innebyggede beskyttelse av personvern. NAV fikk blant annet i 2019 Datatilsynets pris for innebygd personvern¹⁰.

Gruppene valgte å arbeide enten med syntetiske datasett om akutte brystmerter, postoperative komplikasjoner eller intensivmedisin som til sammen inneholdt 40 000 datalinjer. Datasettene inneholdt tidsbruk, bakgrunnsvariabler, ko-morbiditeter, behandlingsmodaliteter og kliniske endepunkt (infarkt, reinnleggelse eller mortalitet).

Hver gruppe fikk tildelt to mentorer – en erfaren kliniker med bakgrunn fra feltet og en med maskinlæringsbakgrunn.

Resultater fra Datathon

Gruppene arbeidet intensivt over en 36-timers periode med det valgte syntetiske datasettet før de til slutt holdt en syv minutters presentasjon der de presenterte sine funn.



Nedim Leto
Medisin og forskerlinjestudent,
Universitetet i Bergen
nedim.letto@student.uib.no



Eirik Alnæs Buanes
Leder Norsk Intensiv og Pandemiregister
(NIPAR), Kirurgisk Serviceklinikk,
Haukeland Universitetssykehus



Nasir Saeed
Medisin- og forskerlinjestudent,
Universitetet i Bergen



Henrik Broch Kvernaas
Medisinstudent,
Universitetet i Bergen



Jorunn Vik
Lege og forsker, Regional Akuttmedisinsk
Kompetansesenter i Helse Vest (RAKOS)



Monica Nordhus
Avdelingssjef Analyseavdelingen,
Stavanger Universitetssykehus



Lena Heimvik
Klinikkssjef Prehospital Klinikk,
Stavanger Universitetssykehus og
Universitetslektor, Fakultet for
Helsevitenskap. Universitetet i Stavanger



Einar Johan Tveit
Avdelingssjef Luftambulansseavdelingen,
Stavanger Universitetssykehus



Tor Albert Ersdal
Økonomi- og finansdirektør,
Stavanger Universitetssykehus



Snorre Eikeland
Senioranalytiker Analyseavdelingen,
Stavanger Universitetssykehus



Øistein Mjelva
Avdelingssjef Akuttmottak,
Mottaksklinikken,
Stavanger Universitetssykehus



Ådne Iden Høiland
Leder
Eitri Medical Incubator



Thomas Werner Lindner
Leder Regionalt Akuttmedisinsk
Kompetansesenter i Helse Vest (RAKOS)

Gruppen som valgte å arbeide med akutte brystmerter ønsket å undersøke grad av under- og overtriage. Resultatene indikerte at kun 1/9 av alle ambulansseutrykninger med rød respons fra AMK ble triagert som røde ved ankomst akuttmottak. Det var ikke signifikante endringer av risiko for overtriagering ut i fra kjønn, alder, avstand fra sykehus eller tid på døgnet.

Resultatene fra de tre gruppene som arbeidet med postoperative komplika-

sjoner viste at økende hastegrad, ventetid, forlenget knivtid utover planlagt tid og avvik i systolisk blodtrykk (økt eller ned-satt) var uavhengige risikofaktorer for reinnleggelse.

Gruppen som valgte å arbeide med data om intensivmedisin fra Norsk intensiv- og pandemiregister undersøkte kjønns- og aldersforskjeller i mekanisk ventilasjonsbehandling og kvalitetsindikatorer for god intensivbehandling (reinleggingsrate,



varighet av invasiv ventilasjon < 2.5 dager ved respirasjonssvikt og standardisert mortalitetsrate < 0.7). Resultatene viste ingen tydelige forskjeller i graden av ventilasjonsbehandling og kvalitetsindikatorer.

Resultatene kan være hypotesedannende for videre undersøkelser i de originale datasettene som de syntetiske dataene er basert på.

Oppsummering og læring for videre

På Datathon var det ikke bare deltakelse av fagpersoner med bakgrunn både fra helsevesenet og maskinlæring, men også personer med samfunnsvitenskapelig bakgrunn. Dette bidro til et mangfold i kompetanse og perspektiver. Tverrfaglig samarbeid og erfaringsutveksling mellom ulike land er nøkkelen for å løse fremtidens utfordringer i helsetjenesten, og KI kan være en viktig bidragsyter i å utvikle en bærekraftig offentlig helsetjeneste.

Arbeidet ga viktig innsikt for fremtidig bruk av helsedata i KI-modeller. Det ble tydelig hvor viktig det er med god kvalitet på data. De syntetiske datasettene medførte at unike kombinasjoner av kovariater ble fjernet, definert som linkability. Dette skapte logiske brister for gruppene som gjør det intuitivt vanskelig å fortolke modelleringen. Videre vil også avhengighet mellom multiple kovariater, multikorrelasjon, kunne forsvinne. Både fjerning av linkability og multikorrelasjon for å sikre anonymisering kan derfor medføre seleksjonsskjevhet i modellutviklingen. Dette betyr at vi mangler kunnskap om hvordan en kan lage representative syntetiske datasett. Resultatene som gruppene kom frem til bør dermed betraktes som hypotesedannende og ikke som funn i seg selv uten videre verifisering mot faktiske data.

Implementering av KI reiser også viktige etiske dilemma. Hvor går balansegangen mellom ivaretagelse av personvernet versus å lage representative modeller uten seleksjonsskjevhet? Videre er det helt sentralt å vurdere om referansepopulasjon

som en KI-modell er utviklet fra er representativ for populasjonen algoritmen implementeres på. Historien har nemlig vist at diagnostiske modeller utviklet hos en populasjon kan slå helt annerledes ut selv i populasjoner som er nært beslektet¹¹. Utfordringen med utvikling av skjeve diagnostiske modeller er slik ikke bare relatert til KI, men også i standardiserte modeller validert i kliniske studier med regresjonsanalyser. Problemet med KI er at man ikke alltid vet hva som ligger til grunn for modellen, og dermed heller ikke kan korrigere for bias på samme måte som i en regresjonsanalyse. KI kan ikke betraktes som en «one size fits all» modell¹¹. Å stille rett indikasjon, samt å være en dyktig diagnostiker, vil være minst like relevant i dag som i en KI-drevet helsetjeneste. Allikevel, tror vi at KI vil endre helsetjenesten fundamentalt de neste årene. Datathon kan bidra til økt kunnskap om KI og tverrfaglig samarbeid for best mulig bruk av KI i helsetjenesten gjennom læring på tvers av landegrenser med helt ulike populasjoner, og med de utfordringene som ligger i det.

Referanser

- Blomberg SN, Christensen HC, Lippert F, Ersbøll AK, Torp-Petersen C, Sayre MR, et al. Effect of Machine Learning on Dispatcher Recognition of Out-of-Hospital Cardiac Arrest During Calls to Emergency Medical Services: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2032320.
- de Capretz PO, Björkelund A, Björk J, Ohlsson M, Mokhtari A, Nyström A, Ekelund U. Machine learning for early prediction of acute myocardial infarction or death in acute chest pain patients using electrocardiogram and blood tests at presentation. BMC Med Inform Decis Mak. 2023;23(1):25.
- Nguyen D, Ngo B, vanSonnenberg E. AI in the Intensive Care Unit: Up-to-Date Review. J Intensive Care Med. 2021;36(10):1115-23.
- al GBe. Tid for handling - Personellet i en bærekraftig helse og omsorgstjeneste. In: (NOU) Nou, editor.: Regjeringen; 2023.

- Jabbour S, Fouhey D, Shepard S, Valley TS, Kazerooni EA, Banovic N, et al. Measuring the Impact of AI in the Diagnosis of Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Vignette Survey Study. Jama. 2023;330(23):2275-84.
- Simonsen MCA. Vestre Viken HF er vinneren av årets EHIn award: Dagens Medisin; 2023 [
- synthcity. 2024 [Available from: <https://synthcity.readthedocs.io/en/latest/>.
- GitHub. Anonymeter: Unified Framework for Quantifying Privacy Risk in Synthetic Data 2024 [Available from: <https://github.com/statice/anonymeter>.
- Commision TWP-aidpbtE. Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques. 2014.
- Datatilsynet. Pris for innebygd personvern til NAV 2019 [
- Lea AS, Jones DS. Mind the Gap - Machine Learning, Dataset Shift, and History in the Age of Clinical Algorithms. N Engl J Med. 2024;390(4):293-5.



Ivan Jonassen Rimstad
Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus
ivan.rimstad@icloud.com

Forskningsstipend og opphold ved Cleveland Clinic i Abu Dhabi

Jeg vil takke NAF for forskningsstipend og gjerne fortelle om et to uker forskningsopphold ved Cleveland Clinic i mars 2023.

Til daglig jobber jeg 50 % som overlege ved nevroanestesi og 50 % som PhD-student ved Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus. Jeg er spesielt interessert i noninvasive metoder for å persontilpasse narkosedybden. Vi forsker på om propofol i ekspirasjonsluft korrelerer med plasmamålinger og om EEG teknologi kan bidra til å dosere narkosen mer presist.

Møtene til EuroSIVA (European Society of Intravenous Anaesthesia) er interessante og lærerike. Kontaktnettet til mine veiledere gjorde at jeg på en møtemiddag i Brussel ble sittende mellom Iain Glen og Francisco Lobo. Det var tidenes samtale og hyggelige selskap. Dr. Glen, oppfinneren av propofol, fortalte om farmakokinetikk og at propofol clearance varierer mellom individer. Nevroanestesiologen Dr. Lobo diskuterte propofol sin farmakodynamikk og hjernen som er målorgan for generell anestesi. EEG og spektrogram kan hjelpe anestesilegen til å justere doseringen av propofol. TCI modellene er utviklet på gruppenivå, hvor den kalkulerter individuelle dosen ofte er upresis. Varm i sinn, tok jeg med kloke ord videre.

Ved 2022 SSAI-kongressen i Oslo ble Lobo invitert og han snakket videre om individuell dosering av anestesimidler og praktisk bruk av EEG. I en pause spurte jeg om å bli med på operasjonsstuen der han jobber og slik ble jeg invitert til Cleveland Clinic i Abu Dhabi.

Om Abu Dhabi og De forente arabiske emirater (FAE)

Dette ørkenlandet er en føderasjon i Midtøsten med grenser til Qatar i nordvest, til Oman i øst og Saudi-Arabia sør. Det bor 9,3 millioner på et landareal som er 1/5 av Norges. Valutaen heter dirham (AED) og 100 AED er verdt 300 kroner. For vestlendinger er temperaturen best mellom november og mars med 25–30 grader C. Resten av året er det lurt å ikke reise dit.

FAE ble grunnlagt i 1971 og består av sju stater, som hver styres av en sjeik. Dubai og Abu Dhabi er statene med profilerer seg som finanssentrum og reisemål.

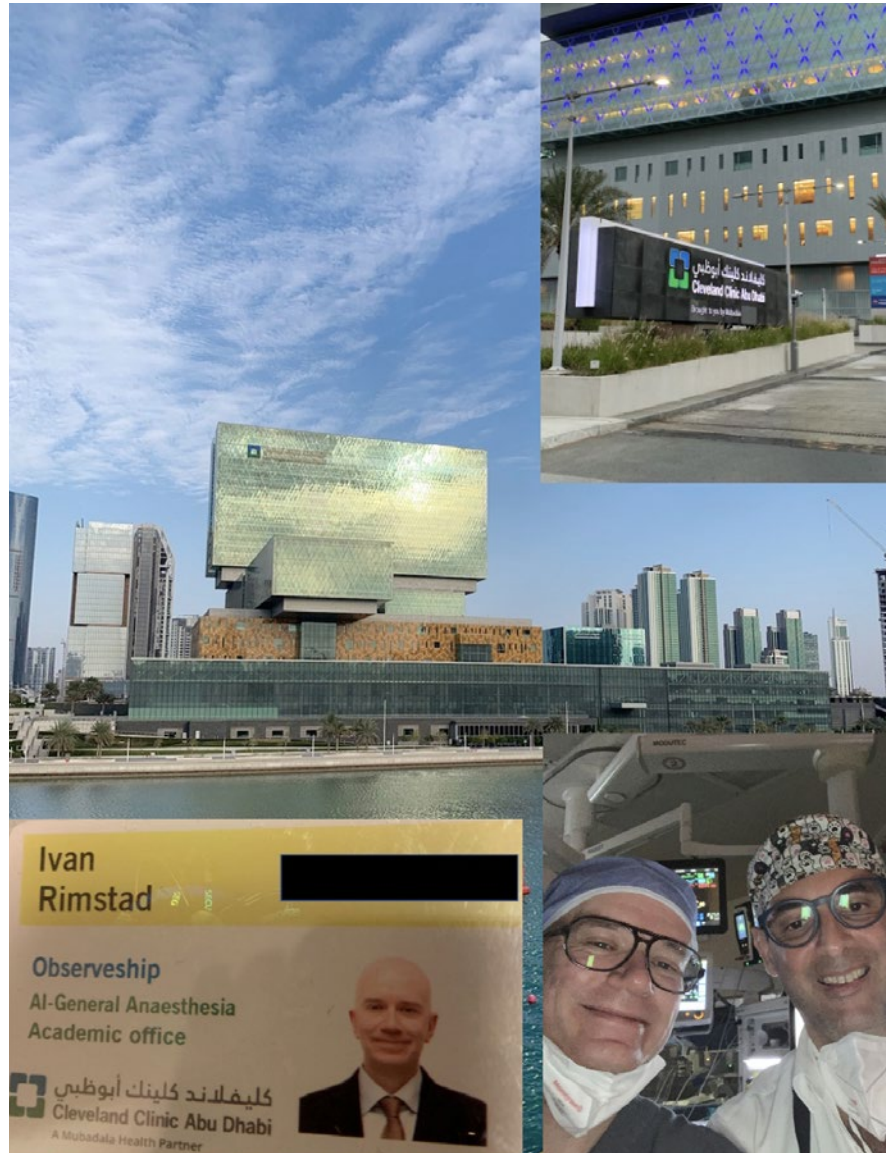
Styresettet kan betegnes som et benignt autokrati. De sju sjeikene danner Det Øverste Råd og er lovgivende organ samt at de bestemmer landets politiske kurs. Sjeik Zayed var president frem til han døde i 2004 og hans sønn overtok. Ministerrådet ledes av en statsminister og 20 av de 40 ministrene velges demokratisk, mens de resterende bestemmes av sjeikene.

Landet har stor oljerikdom og sørger for sikkerhet, helsetilbud og skolegang til befolkningen. Det er enorme forskjeller i velstand, men alle har et minimum og oljen stabiliserer styresettet. Den arabiske våren i 2011 dreide ikke landet i ytterligere demokratisering og presidenten synes å ha en sterk posisjon i folket.

Om Cleveland Clinic Abu Dhabi (CCAD)

Sykehuset er byggeteknisk imponerende og stod ferdig i 2015 med sine 364–490 senger. Det er styrt etter amerikansk modell og har alt av utstyr. Jeg observerte et sterkt fokus på drift og effektivitet samt at absolutt all pasientkontakt ble dokumentert.

Pasientene henvises fra hele verden og lokale pasienter har egne helseforsikringer som gir rett til behandling ved CCAD. Sykehuset er senter for behandling av hodeskader, intrakranielle blødninger og infarkter. Det tilbudet gjelder alle innbyggerne i Abu Dhabi. Det er ingen anestesisykepleiere og hver anestesilege har sin «anesthesia technician», og sammen utgjør disse et anestesiteam på en operasjonsstue. Arbeidsdagene varer ofte fra 0700 til 1700 med en halvtimes lunsjpause og et «fem minutt for kaffe og dobesøk». Ansvarsforholdene er slik at anestesilegen er hos pasienten kontinuerlig. Jeg hadde «Observership» på mitt ID-kort og da var



Cleveland Clinic Abu Dhabi, Fransisco Lobo og undertegnede.

jeg virkelig observatør. Ingen aktiv deltakelse i behandlingen var tillatt og rollen var uvant, mens for de ansatte var det en selvfølge. Jeg var med på ulike nevrokirurgiske inngrep og prosedyrer.

Alle operasjonsstuer var rigget med EEG og cerebral oksimetri. TCI-modeller med propofol (Schnider) og remifentanil (Minto) ble brukt. Ved induksjon av anestesi ble det først gitt en testbolus («1-1») for

å se klinisk respons og etter endringer i EEG. Deretter «1,5-1,5» og ny EEG vurdering før intubasjonsdose og rokuronium ble gitt. Ved mange TIVA narkoser benyttet de dexmedetomidin som «grunnsnøring» på 0,3 mikrogram/ kg/ time. Doseringen av propofol ble kontinuerlig justert etter EEG spektrogram og høy power i delta og alfa var styremål for narkosen. Anestesiologene konfererte med hverandre hvis de var usikre på EEG og narkosedybden. Jeg observerte at bruk av vasopressor var lavere enn det jeg er vant til og de unngikk mye sirkulasjonspåvirkning ved å dosere propofol individuelt. Hos ASA1-2 pasienter var det unntaksvis behov for vasopressor.

Leder for Anestesiavdelingen ved CCAD, Massimo Lamperti, fortalte at kunnskap om EEG er en forutsetning for å få jobb. Det var flest vestlige leger og de økonomiske betingelsene er gode. Mange jobber der for en periode på 5-10 år før klima og hjemlengsel gjør at de flyttet «hjem».

Nevrokirurgiske pasienter hadde et eget armbånd i signalfarge og med påskriften «fallfare» i tillegg til sklisikre sokker i samme farge.

På fritiden

Jeg fikk være med på 10 dager ved CCAD, med en helg fri og da besøkte jeg fire steder (rangert etter hva jeg synes var best):

1) Falcon Hospital. Falken anses hellig og den er nasjonalfugl. Falkesykehuset behandler hvert år 11 000 (!) falkepasienter. Det er to arter som fungerer godt i fangenskap og det er Falco Cherruq («saqr»-falk) og Falco Peregrinus. De velstående eierne omtaler falkene som sine barn og fuglene har eget pass til bruk på flyreiser. Falkene kommer til sykehuset for trening, pleie og



Falk i isofluran narkose ved Falcon Hospital.

ulike kirurgiske inngrep. Falkene får narkose med isofluran. De puster seg ned på medikamentet og holdes selvpustende, mens for eksempel klør klippes og fjær limes. Jeg spurte om hvordan veterinærene håndterer en ufri luftvei. Dette er sjeldent, men hvis dette skjer er det «In sha 'Allah» og de setter blindt ned en 2,5 oral endotrakealtube.

2) Louvre Abu Dhabi er et museum som stod ferdig i 2017 og som tar pusten fra deg. Over byggverket hviler en stor kuppel, som ser ut som et fuglerede og lyset som slippes inn, danner et vakkert mønster. Utstillingene viser kunst fra antikken til moderne tid.

3) Sheik Zayed moskeen besøkes av troende, men alle har adgang til landets største moske. Rolig stemning og fin omvisning.

4) Høy bygning, Etihad Towers på 305 meter med god utsikt og servering av kaker og kaffe i øverste etasje.



Sheik Zayed moskeen.

Louvre museum Abu Dhabi og 8000 år gammel figur fra Jordan.

Forskning og Safe Brain Initiative (SBI: www.safebraininitiative.com)

Målorganet for narkose er hjernen og det er i dag ikke standard å monitere dette organet. Forskningsfokus har siste 20 år vært på metoder for å redusere forekomst av awareness, som er sjeldent og skjer ved 1 av 4000 narkoser. Anestesidybde-monitorer, for eksempel BIS og Sedline, har et indekstall som angir sedasjons- eller narkosedybde. Det er EEG som ligger til grunn for indekstallet, som er tidsforsinket og ofte usikkert.

Narkosemedikamenter gir bevisstløshet og en uønsket kardiodepressiv effekt med redusert blodtrykk. Vi bruker klinisk erfaring og blodtrykket for å styre narkose-



Utsikt fra Etihad tower.

dybden. Dette er upresist. Ved lavt blodtrykk er narkosedybden i mange tilfeller allerede altfor dyp.

Aktuelt forskningsfokus er delir og EEG spektrogram for å justere narkosedybden. Forekomsten av delir etter narkose antas å være mellom 10-40%, altså mye hyppigere enn awareness. Delir er hjernsvikt med kognitiv funksjonsnedsettelse som varer fra timer, dager og til varig hos noen pasienter. Kostnadene er store for pasient, sykehus og samfunn, men ikke kartlagt i Norge.

Hvert narkosemedikament -for eksempel propofol eller sevofluran- har sine typiske fargemønstre i EEG spektrogrammet ved «riktig» narkosedybde. Blodtrykket er da

ofte stabilt. Ved dyp narkose er EEG isoelektrisk («flatt») og spektrogrammet mangler mønstre og fargene er mørk blå eller svart. Metabolismen i hjernecellene er lav og vi ser kun enkelte bursts i EEG. Ofte er det behov for noradrenalininfusjon på grunn av lavt blodtrykk. Nevroprotektiv behandling ved høyt intrakranielt trykk, aneurysme klipping og status epilepticus er de eneste indikasjoner for isoelektrisk EEG. Ikke vanlige kirurgiske inngrep i generell anestesi.

SBI er en non-profit organisasjon, støttet av ESAIC (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care), som fokuserer på persontilpasset narkosedybde og skreddersydd omsorg for operasjons-

pasienter. En holistisk forståelse av helsehjelpen og bruk av 18 behandlingsanbefalinger skal redusere forekomst av delir og øke pasient tilfredshet.

Bruk av spektrogram er en anbefaling og ST-tiden (Suppression Time -tid med «flatt» EEG) er et parameter på dyp narkose. Delir og tilfredshet skåres før og etter operasjonen. Det er sammenheng mellom ST-tid og delir forekomst. Deltakende sykehus måler samme parameter og eier tilgang til egne data i sine lokale SBI kvalitets-register. Data kan sammenliknes mellom sykehus og brukes i forbedringsprosjekt og til læring.

Vår forskningsgruppe i Akuttklinikken vant Oslo universitetssykehus sin Innovasjonspris for 2023 med SBI prosjektet. Vi vil etablere metoden ved OUS og så bistå andre sykehus.

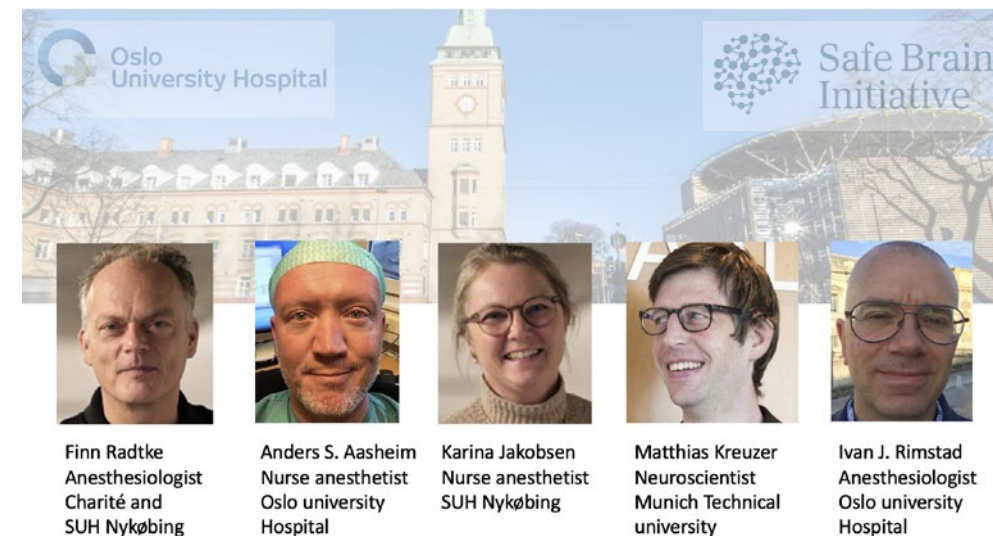
Den 11. april 2024 inviterer vi anestesio- og intensivpersonell ved alle landets sykehus til et heldagsseminar ved Oslo universitetssykehus om hvordan justere narkosedybde ved hjelp av EEG/ spektrogram. Internasjonale forelesere, i tillegg til egne, vil bidra til en faglig spennende dag med forelesninger, diskusjoner, nettverksbygging og tilgang til et eget utstillingsområde med ulike EEG monitorer.

Invitasjonen er å finne på neste side av NAForum samt på vår egen nettside: www.neuroscand.com (se under «Posts»).

EEG Training for Anaesthesia and ICU

Oslo University Hospital, Ullevål

11 April 2024, 8:00 - 16:00



1st SBI EEG Bootcamp in Oslo

We invite Nurse anesthetists, Anesthesiologists, PACU- and ICU Nurses, Intensivists and Others to the 8 Hour basic training Module at Oslo university Hospital, Ullevål, Store auditorium.

- Lectures, Workshops and Quiz. Course will be held in English
- Discuss personalized Medicine with Experts
- Exhibition Area with several Providers of EEG- and Depth of Anesthesia Monitors
- Includes Coffee, Refreshments and Lunch

1



REGISTRATION

or nettskjema.no/a/382878

2

COSTS: 1 000 NOK

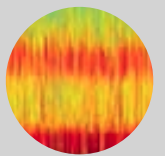
You will receive an Invoice

3

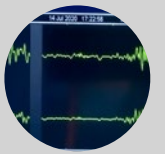
FURTHER INFORMATION

after completed Registration

The Program



Safe Brain Initiative: the Concept



General Anaesthesia and the EEG/ Spectrogram



Nociception and the EEG

ICU

Transfer of Knowledge from the OR to the ICU

If any questions, please contact Ivan J Rimstad: ij.rimstad@gmail.com



Nedim Leto
Forskerlinjestudent UiB
nedim.letostudent.uib.no

Med hjertet for hjernen

En iboende nysgjerrighet for forskning innenfor nevrologi og akuttmedisin førte til at jeg søkte opptak til forskerlinjen ved UiB høsten 2020 i regi av Regionalt Akuttmedisinsk Kompetansesenter i Helse Vest (RAKOS). Interessen for forskningsfeltet har bare økt gjennom årene. Våren 2023 fikk jeg tildelt Norsk Anestesiologisk Forskningsstipend på 60 000 kr. Nå planlegger jeg å bruke forskerlinjen som et springbrett for PhD for å bedre akuttforløpet pre- og inhospitalt for hjerneslagpasienter.

Bakgrunn

Akutt ischemisk hjerneslag (AIS) er en av de mest tidskritiske tilstandene en pasient kan oppleve. For hvert minutt et hjerneslag varer, går to millioner nevroner tapt, noe som gjør umiddelbar gjenkjennelse av hjerneslag vital¹. Resultatene etter AIS avhenger derfor sterkt av tid fra symptomdebut til behandling med intravenøs trombolyse (IVT), endovaskulær behandling eller begge deler²⁻⁴.

Sammen med forsinket gjenkjennelse av hjerneslag i befolkningen, er prehospital forsinkelse en av de viktigste faktorene som bidrar til forsinket behandling⁵. Dette understreker viktigheten av å utvikle presise diagnostiske verktøy på prehospitalt nivå for å optimalisere det akutte hjerneslagsforløpet^{6,7}.

Hovedmål

Å validere verktøy for mistanke om hjerneslag på prehospitalt nivå og identifisere faktorer som er ansvarlige for tidsforsinkelser i det akutte hjerneslagsforløpet. Endelige mål er å implementere våre funn

inn i lokale retningslinjer slik at håndteringen av denne pasientgruppen kan forbedres i fremtiden.

Metoder, oppsummering av funn og framtidige mål

I forskningsprosjektet vårt samler vi data fra flere kilder, inkludert akuttmedisinsk kommunikasjonssentral (AMK), ambulansejournaler, lokale kvalitetsregistre og Norsk Hjerneslagsregister.

I vår første artikkel, «*Prehospital identification of acute ischemic stroke with large vessel occlusion: a retrospective study from Western Norway*», har vi validert bruk av Gaze-Face-Arm-Visual loss-Speech (G-FAST) kriterier for prehospital triagering av pasienter med storkarsokklusjon (Large Vessel Occlusion). Pasienter med blikkdeviasjon og minst ett FAST-symptom oppfylte kriteriene for prehospital mistanke om storkarsokklusjon. Dette er i henhold til Helse Vest retningslinjer indikasjon for direktetransport direkte til Stavanger – eller Haukeland Universitetssykehus, som tilbyr endovaskulær behandling i vår region.

Data ble innhentet fra august til desember 2020 fra alle ambulanser med kode rød utrykning og mistanke om hjerneslag, samt fra lokale hjerneslagsregistre. Resultatene våre indikerer at sensitiviteten til kriteriene er lav, og vi foreslår derfor å implementere en prehospital skala som kvantifiserer hjerneslagssymptomene ved hjelp av en systematisk poengskala. Hvis den totale poengsummen overstiger en bestemt grenseverdi, vil det utløse mistanke om storkarsokklusjon. Dette kan bidra til å øke identifiseringen av storkarsokklusjoner på prehospitalt nivå og redusere tiden fra symptomdebut til oppstart med endovaskulær behandling. Artikkelen er publisert i Emergency Medicine Journal (EMJ) i

Nedim Leto

Om: 25 år, femte års medisin- og forskerlinjestudent ved Universitetet i Bergen.

Veileder: Thomas Lindner, anestesilege Elisabeth Farbu, professor og nevrolog og Paul Barach, professor og anestesilege.

Faglige interesser: Prehospital forskning på hjerneslag, kunstig intelligens, helsetjenesteforskning og implementeringskunnskap (Implementation Science).

Planer for fremtiden: Bygge videre på forskerlinjeprosjekt med en PhD og ta spesialistutdanning i anestesi eller nevrologi.

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf

november 2023. For øyeblikket er det også en faglig diskusjon vedrørende om en «drip-and-ship» vs «mothership» tilnærming er det beste for pasienter med mistenkt storkarsokklusjon etter at RACECAT-studien viste ingen forskjell i pasientutfall mellom pasienter først innlagt på nærmeste lokalsykehus vs direktetransport til endovaskulært senter⁸.

I vår andre planlagte artikkel, «*Stroke Prediction in the Emergency Medical Dispatch Centre: Reducing Time Delays and Enhancing Reperfusion Eligibility: An Observational Study*», undersøker vi hvilken rolle AMK-identifisering av hjerneslag har på forsinkelser i behandlingen og bruken av intravenøs trombolyse (IVT). Vi har samlet inn 2021 data for alle pasienter (totalt ca. 800 pasienter) som ble transportert med ambulanse til sykehus og fikk diagnosen ischemisk hjerneslag i Helse Vest. I studien har vi sammenkoblet data fra Norsk Hjerneslagsregister med AMK journaldata. Hjerneslagsmistanke ble definert som en ambulansetrykning initiert av AMK med mistanke om hjerneslag, basert på kriteriene 28.1-28.6 fra Norsk Indeks for Medisinsk Nødhjelp. Vi inkluderte ikke pasienter som initialt tok kontakt via legevakt.

Våre resultater indikerer at mistanke om hjerneslag fra AMK resulterer i kortere prehospital tidsbruk, redusert tid fra ankomst til sykehus til oppstart med trombolyse og redusert tid fra ankomst til sykehus til oppstart med endovaskulær behandling. Vi klarte derimot ikke å vise at redusert tidsforsinkelse resulterte i bedre pasientutfall 90 dager etter hjerneslaget. Resultatene fra studien vår ble presentert på European Stroke Organisation Conference (ESOC) mai 2023. Artikkelen er sendt inn til fagfellevurdert tidsskrift.

I vår tredje planlagte artikkel, «*Comparison of prehospital emergency pathways and symptom characteristics in patients with stroke and stroke mimics*», skal vi sammenligne transportforløp og symptomkarakteristikker hos pasienter med hjerneslag i ulike subpopulasjoner, inkludert akutt ischemisk hjerneslag (AIS), hjerneblødning, transitorisk ischemisk attack (TIA) og hjerneslagsmimikker. Målet med denne studien er å øke AMK sin sensitivitet for å oppdage hjerneslag, samtidig som vi ønsker å øke spesifisiteten. Dette er spesielt viktig i et helsevesen med begrensede ressurser. Vi vil samle inn Helse Vest data fra både 2021 og 2022 fra AMK, pasientjournaler og Norsk Hjerneslagsregister. Totalt vil vi inkludere 6000 pasienter i analysene våre.

Planlagte artikler i PhD-avhandlingen (alle førsteforfatter)

- Prehospital identification of acute ischemic stroke with large vessel occlusion: a retrospective study from Western Norway
- Stroke suspicion dispatch by the Emergency Medical Communication Centre: a retrospective observational study from Western Norway
- Comparison of prehospital emergency pathways and symptom characteristics in patients with stroke and stroke mimics

Klinisk institutt 1, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

Referanser

- Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
- Meretoja A, Keshkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017;88(22):2123-7.
- Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(12):1279-88.
- Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke*. 2010;5(3):187-208.
- Ebinger M, Audebert HJ. Shifting acute stroke management to the prehospital setting. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(1):4-9.
- Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(3):e111-e22.
- Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, García-Tornel Á, Jimenez X, Urra X, et al. Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas: The RACECAT Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(18):1782-94.



Ulf E. Kongsgaard

Anestesiavdelingen, Radiumhospitalet. Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus. Sakkyndig spesialist med rammeavtale i NPE
ulf.kongsgaard@medisin.uio.no



Sigurd Fasting

Anestesiavdelingen. St. Olavs Hospital
Sakkyndig spesialist med rammeavtale i NPE
Sigurd.Fasting@stolav.no

Norsk pasientskadeerstatning

– Av interesse for anestesileger?

Dersom en pasient som behandles i helsetjenesten får en skade som følge av en svikt eller feil som skjer i helsetjenesten, og pasienten i tillegg lider et økonomisk tap, vil pasienten kunne få erstatning fra staten uavhengig av om noen har opptrådt uaktsomt eller ikke.

NPE ble opprettet i 1988 som en midlertidig ordning mens man ventet på at pasient-skadeloven skulle vedtas^{1,2}. Loven trådte i kraft i 2003, men da kun for offentlig helsetjeneste. Frem til loven ble vedtatt hadde ordningen med NPE vært administrert av KLP forsikring. NPE ble opprettet for å behandle erstatningskrav fra pasienter som var blitt påført skader ved offentlige somatiske sykehus i Norge. Først senere ble flere pasientgrupper omfattet. I dag dekker ordningen skader ved både offentlige og private sykehus og behandlingssteder. Det første året NPE eksisterte, behandlet de 231 saker og betalte ut 62.348 kr i erstatning.

Det er hovedsakelig de regionale helseforetakene som finansierer ordningen. Fordelingen av tilskudd mellom de fire foretakene blir beregnet ut fra hvor stor andel av erstatningsutbetalingene de siste fem årene det enkelte regionale helseforetaket står for. Fylkene finansierer utbetalinger for den offentlige tannhelsetjenesten, og kommunene finansierer utbetalinger i forbindelse med den kommunale helse- og omsorgstjenesten.

Behandling av sakene i privat helsetjeneste finansieres gjennom tilskudd fra virksomhetene som sysselsetter helsepersonell.

I 2003 trådte pasientskadeloven i kraft. All offentlig helsetjeneste ble inkludert i ordningen. NPE ble da et statlig forvaltningsorgan, underlagt Helse- og omsorgsdepartementet. Dette skjedde altså 15 år etter at organet først ble opprettet. Samme år ble det utbetalt 388 millioner kroner i erstatning, dvs. en økning på 100 millioner kroner fra året før. Private helsetjenester ble omfattet av ordningen i 2009, og allerede det første året ble det meldt inn 265 krav³.

Ordningene med pasientskadeerstatning har vokst fram noenlunde samtidig i de nordiske landene. Det er imidlertid visse forskjeller mellom Danmark, Sverige og Norge. Saksbehandlingen i den norske ordningen er grundigere, noe som bidrar til lengre saksbehandlingstid.

Til sakkyndig utredning av sakene benytter NPE uavhengige spesialister som har relevant erfaring og kompetanse på spesialistnivå. Årlig utføres nesten 8000

sakkyndigoppdrag. I de aller fleste sakene er det behov for leger i ulike spesialiteter, men det benyttes også andre kategorier av helsepersonell når det er relevant, for eksempel tannleger, sykepleiere, fysioterapeuter og optikere.

Hva skal til for at pasienten får erstatning?

1. Pasientskaden må skyldes behandlingen (det må være mer enn 50 prosent sannsynlig at det er årsakssammenheng mellom behandlingen og skaden).
2. Det må ha vært svikt i behandlingen (behandlingen har ikke vært i tråd med god medisinsk praksis).
3. Skaden må ha ført til økonomisk tap. Skaden må ha ført til et økonomisk tap på minst 10 000 kroner (5000 kroner for skader meldt før 01.01.2016), eller en varig medisinsk invaliditet på minst 15 prosent.
4. Skaden må ikke være for gammel

I tillegg inneholder pasientskadeloven også en viktig unntaksbestemmelse, som kan brukes der det ikke foreligger svikt ved ytelsen av helsehjelp eller objektivt ansvar. I henhold til denne bestemmelsen kan det ytes erstatning når pasientskaden er særlig stor eller særlig uventet og ikke kan anses som utslag av en risiko som pasienten må akseptere. Erfaringsmessig skal det mye til før denne kommer til anvendelse.

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLf

Melding til NPE er gratis og kan gjøres elektronisk. Det er også gratis og enkelt å klage på vedtaket fra NPE. Om man ikke godtar vedtaket fra NPE kan man (gratis) klage til Nasjonalt klageorgan for helsetjenesten (Helseklage). Om man får avslag derfra som man ikke vil godta, må man «saksøke Staten», dvs. ta saken til Tingretten. Samlet sett gir dette pasienter et sterkt erstatningsrettslig vern.

Saker behandlet av NPE

I 2022 mottok NPE 7079 saker. Fagområdet ortopedi utgjorde 25 %, mens fagområdet anestesiologi bare 1 % av sakene (sakkyndig anestesilege i NPE er imidlertid også involvert i en del saker i andre fagområder). Av søknadene fikk 29 % medhold og 71 % avslag. Innenfor fagområdet anestesiologi fikk bare 15 % medhold⁴.

Årsak til medhold:

1. Svikt i behandling: 57 %
2. Svikt i diagnostikk: 26 %
3. Smitte/infeksjon: 13 %
4. Vaksinasjon: 3 %
5. Unntaksbestemmelsen: 1 %
6. Annet 1 %

Årsak til avslag:

1. Ikke svikt i behandling: 45 %
2. Ikke årsakssammenheng: 29 %
3. Ikke svikt i diagnostikk: 18 %
4. Skaden skyldes ikke vaksinasjon: 5 %
5. Annet 4 %

Det ble i 2022 utbetalt over 1 milliard kroner (NOK 1 116 000 000) fra NPE. Utbetalingene innenfor fagområdet anestesiologi utgjorde bare 2 % av totalbeløpet.

Anestesisaker

Det er publisert 2 artikler med materiale fra NPE sin database vedrørende anestesisaker^{5,6}.

Over en periode på 14 år ble det meldt inn totalt 339 pasientskadesaker vedrørende blokader. Av disse var 149 spinalanestasier, 142 epiduralanestasier, 21 kombinerte spinal- og epiduralanestasier og 27 perifere nerveblokader⁵. De 339 sakene utgjorde 0,8 % av alle saker meldt til NPE. Det var flest saker innenfor ortopedisk kirurgi, deretter kom saker vedrørende obstetikk. I 100 saker der klageren fikk medhold, var begrunnelsen «svikt i behandlingen» hos 50 % og infeksjon hos 16 %. «Infeksjons-begrepet» inkluderte både lokal infeksjon, meningitt, sepsis og epidural abscess. 27 % av pasientene fikk medhold på grunn av bruk av «unntaksbestemmelsen». Ni pasienter hadde fått epidurale hematomer eller epidurale abscesser etter bruk av epidural- eller spinalanestesi. Alle ni fikk medhold, åtte på grunn av svikt (forsinket diagnostikk) og en pasient ut fra «unntaksbestemmelsen».

På bakgrunn av disse data er det ikke mulig å si noe om forekomsten av skader ved bruk av perifere og sentrale blokader, da det ikke systematisk er registrert skader og komplikasjoner ved bruk av anestesiologiske

nerveblokader. Sigurd Fasting har omtalt risikoen ved anestesi i en artikkel i Tidsskriftet⁷ og henviste til ikke-publiserte erfaringer vedrørende nerveskader ved regionalanestesi. Generelt vet vi lite om den reelle forekomsten av denne type skader i Norge. Sakene fra NPE bør minne oss på følgende: Dokumentasjon av utførelsen av prosedyrene er viktig. Alle sykehus må ha robuste rutiner for overvåking av pasienter som har eller har hatt ryggbedøvelse, slik at symptomer på intraspinal blødning eller abscess oppdages, og at MR-undersøkelse og evakuering av hematomet eller abscessen skjer i tide⁸.

Et 15 års materiale fra NPE viste 400 pasientskadesaker relatert til luftveiene⁶. Sakene ble delt opp i alvorlige (typisk intubasjonsproblemer) og ikke-alvorlige (typisk tannskader). Trehundre og femtini ble klassifisert som ikke-alvorlige og 41 som alvorlige. Over halvparten av de alvorlige skyldes intubasjonsproblemer. Av de alvorlige hendelsene skjedde 37 % av disse under øyeblikkelig-hjelp innledninger.

Årsaker til medhold og avslag vedrørende luftveisskader ses av tabell

Tabell: Årsaker til medhold og avslag vedrørende lutfveisskader⁶

Luftveisskader	Vedtak	Årsak	Antall
Mindre alvorlige skader	Ikke medhold	Ikke årsakssammenheng	56
		Behandling i tråd med god medisinsk praksis	247
Alvorlige skader	Medhold	Behandling ikke i tråd med medisinsk praksis	51
	Ikke medhold	Ikke årsakssammenheng	9
		Behandling i tråd med medisinsk praksis	5
		Ikke økonomisk tap	2
	Medhold	Behandling ikke i tråd med medisinsk praksis	18
		Unntaksbestemmelsen	6



Det var færre dødsfall de siste 5 årene av denne 15 års perioden. Færre søkere fikk også medhold de siste 5 årene i perioden. Man kan spekulere på om større fokus på problemstillingen, bedre utstyr, samt trening på vanskelig luftveishåndtering har gitt positive resultater?

Sakene fra NPE bør likevel minne oss om følgende:

God planlegging av hver eneste anestesi er selvfølgelig viktig. Risikoen er større ved øyeblikkelig hjelp. Bruk av guidelines for vanskelig intubasjoner og trening/simulering på slike situasjoner må finnes på alle anestesivdelinger.

Diskusjon

Norsk pasientskadeerstatning er et gratis lavterskeltilbud.

Hovedmålet med opprettelsen av NPE var å styrke pasienters erstatningsrettslige vern. Man ønsket også å redusere behovet for sivilrettslige saker mot enkeltleger og institusjoner. Tidligere måtte pasienter som ønsket å fremme et erstatningskrav bevise at skaden skyldtes uaktsomhet fra helse-tjenesten og rette kravet sitt til eieren av behandlingsstedet. Erstatningsbetingende uaktsomhet var vanskelig å bevise, og det var grunn til å anta at mange unnlot å fremme et erstatningskrav.

Med opprettelsen av NPE ble det innført et mer objektivisert ansvar som skulle gjøre det enklere å oppnå erstatning. Ansvaret for behandlingen av erstatningskravene ble flyttet til NPE, som en nøytral tredjepart. Etableringen innebar at helsetjenesten ikke skulle behøve å bruke uforholdsmessig store ressurser på å håndtere et økende antall erstatningskrav – eller et uhensikts-

messig fokus på jakten på «syndebukker»⁹.

Det er viktig av å ha et statlig organ som NPE til å ta seg av dette. I andre land, som USA, er det sykehuset/behandlingsstedet eller legen/behandleren selv som blir saksøkt. Mange mener denne frykten for å bli saksøkt fører til at behandleren ofte velger den trygge utveien, i stedet for den beste².

Antallet skader meldt inn til NPE, og erstatning utbetalt, stiger markant hvert år⁴. Vekst i saksmengden kan skyldes flere forhold. To viktige faktorer er økende kjennskap til ordningen og utvidelse av ordningen gjennom årene. Kommune-legetjenesten og psykiatri kom med i 1992 og privat helsetjeneste ble inkludert i 2009.

Det er nå behandlet mer enn 100.000 saker i NPE. Omtrent 30 000 pasienter og pårørende er tilkjent erstatning. Det er tilsammen utbetalt mer enn 16 milliarder norske kroner, nå over 1 milliard årlig.

Melding av krav til Norsk pasientskadeerstatning er avhengig av at pasientene kjenner til muligheten for å søke om erstatning og velger å benytte seg av denne adgangen. Helsepersonell har plikt til å informere om muligheten til å søke erstatning når noen er blitt påført en skade eller en alvorlig komplikasjon i forbindelse med medisinsk behandling¹⁰. Vi vet lite om hvorvidt leger unnlater å opplyse om dette og eventuelt årsaken til det¹¹.

Norsk pasientskadeerstatning har ingen egeninteresse av utfallene i sakene. Det legges ingen føringer på hvordan de sakkyndige skal konkludere i sine erklæringer. En del av vedtakene prøves gjennom

klagebehandling og i enkelte tilfeller av domstolene. Det er kvalitetssikring av NPE sin praksis og det legges vekt på å ta lærdom av utfallet av disse sakene¹².

Den sakkyndige vurderingen skal svare på mandatet slik at saksbehandler kan avgjøre om vilkårene for å få erstatning er oppfylt eller ikke. Siden det ikke ble funnet årsakssammenheng hos 39 % og ikke svikt i behandlingen hos 39 % av dem som primært fikk avslag, kan det tyde på at mange av pasientene meldte plager og symptomer som ikke var relatert til våre prosedyrer og/eller at behandlingen med blokadene ble gjort i henhold til god medisinsk praksis. Det er imidlertid lett å forstå at det kan være vanskelig for pasienten å se sammenhengen (eller mangel på sammenheng) mellom sine plager og prosedyrer som ble utført på sykehuset. Vår oppgave som sakkyndige spesialister i NPE er også å formulere våre vurderinger med et språk som er forståelig for pasient og pårørende.

Noen råd til anestesileger

Når noe går galt, er det en plikt å opplyse om NPE, men lov ALDRI at de får erstatning! Ofte er anestesisaker koplet opp mot andre behandlinger som fødsler, kirurgiske inngrep og akuttmedisin. Dessverre ser vi altfor ofte at uttalelsen om saken som kommer fra sykehuset bare kommer fra den avdelingen der pasienten har blitt behandlet. Sannsynligvis er det alt for enkelt å skyld på anestesilegen der det er brukt epidural/spinal eller perifer blokada om det i ettertid har oppstått en nerveskade^{13,14}.

Vårt råd er at det bør være et system på sykehuset som sørger for at anestesivdelingen ALLTID skriver egen uttalelse når avdelingen er involvert. Ulike avdelinger

kan skrive hver sin uttalelse, men det er uheldig om man skylder på hverandre. En uttalelse til NPE er ikke noe forsvar for handling eller feilbehandling, men bare en nøktern beskrivelse og vurdering om årsakssammenheng, indikasjon, forsvarlighet, eventuelle problemer/komplikasjoner og oppfølging. Bruk et godt og forståelig språk (uttalelsen leses av erstatningssøker). Unngå formuleringer som for eksempel «*optimal behandling*», «*i etterpåklokskapens lys*», «*dette må komme pasienten til gode*» og «*denne pasienten har vært veldig uheldig*».

Når pasienten blir påført alvorlig skade eller komplikasjoner, skal man informere om adgangen til å søke erstatning hos NPE (pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2).



Det viktigste man gjør når det oppstår problemer eller komplikasjoner er å gi en nøktern beskrivelse av hendelsen i journalen. Husk at i retten legges det alltid stor vekt på tidsnær dokumentasjon!

Et problem vi som sakkyndige spesialister i NPE ofte møter er dårlig eller fraværende dokumentasjon. Det kan selvfølgelig skyldes at anestesilegen har slurvet med utfylling av anestesiskjemaet, eller at avdelingen har dårlige rutiner for journalføring. Et annet problem kan være at sekretariatet som håndterer forespørselen fra NPE med spørsmål om dokumentasjon, ikke har nok kompetanse til å levere relevante dokumenter. Vi ser at flere sykehus har problemer med å finne frem til – samt kunne laste ned – riktige skjemaer og

dokumenter fra elektronisk pasientjournal og/eller elektronisk kurve. Det hadde vært en fordel om anesthesiavdelingene involverte seg noe mer i denne prosessen. Husk: manglende dokumentasjon «kommer pasienten til gode», dvs. prosedyren/behandlingen blir registrert som «ikke i tråd med god medisinsk praksis».

Referanser

1. Norsk pasientskadeerstatning. Ordningens historie. <https://www.npe.no/no/tilskuddsplikten/informasjon-og-regelverk/ordningens-historie/> (lastet ned 12.09.2023)

2. Norsk pasientskadeerstatning: En komplett guide (behandlingstid, mm) <https://www.advokatsmart.no/guide/norsk-pasientskadeerstatning> (lastet ned 28.08.2023)

3. Den unike norske pasientskadeordningen fyller 35 år. <https://www.npe.no/no/Om-NPE/aktuelt/den-unike-norske-pasientskadeordningen-fyller-35-ar/> (lastet ned 28.08.2023)

4. Norsk pasientskadeerstatning. Statistikk og temaartikler. <https://www.npe.no/no/Helsepersonell/statistikk/> (lastet ned 28.08.2023)

5. Kongsgaard UE, Fischer F, Pedersen TE, Bukholm IRK, Warncke T. Klager etter nerveblokada til Norsk pasientskadeerstatning 2001-14. Tidsskr Nor Lægeforen 2016;136:1989-92.

6. Fornebo I, Simonsen KA, Bukholm IRK, Kongsgaard UE. Claims for compensation after injuries related to airway management: a nationwide study covering 15 years. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61:781–789.

7. Fasting S. Risiko ved anestesi. Tidsskr Nor Lægeforen 2010;130:498-502.

8. Breivik H, Norum HM. Regionalanalgesi – fordeler og ulemper. Tidsskr Nor Lægeforen 2010;130:39-397.

9. Jørstad RG. Antallet pasientskader må reduseres. Dagens Medisin 2020: 3 februar) <https://www.dagensmedisin.no/debatt-og-kronikk/antallet-pasientskader-ma-reduseres/304314> (lastet ned 21.08.2023)

10. Pasienters, brukeres og nærmeste pårørendes rett til informasjon ved skade eller alvorlige komplikasjoner. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/978/Pasienters-brukeres-og-nermesteparorendes-rett-til-informasjon-ved-skade-eller-alvorlige-komplikasjonerIS-2213.pdf> (lastet ned 21.08.2023)

11. Thomassen KM. Når har man krav på erstatning for pasientskade? Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124:1812-3.

12. Jørstad RG. Norsk pasientskadeerstatning er en god ordning. Tidsskr Nor Lægeforen 2017;137:23-24.

13. Dahl V. Skyldes nevrologiske komplikasjoner etter fødselen epiduralanalgesi? Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:1587-90.

14. Bjerkreim I, Steen H. Klager ved innsetting av totalprotese for hofteartrose. Tidsskr Nor Lægeforen 2003;123:468–9.



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

Lars Prag Antonsen:
«NARKOSENS HEMMELIGHETER
Alt anestesilegen burde fortalt deg før du sovnet»
Spartacus forlag, 2023

LARS PRAG ANTONSEN er overlege,
spesialist i anestesi og doktorgradsstipendiat
ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus.

ANNE BERIT GUTTORMSEN er spesialist i
anestesiologi overlege og professor i
intensivmedisin ved Universitetet i Bergen.

Bokomtale

Klartenkt, besluttsom, praktisk og kommuniserende – det er anestesilegen det

«Anestesi er djevelens verk» tordnet Henry Atkinson en gang midt på 1800 tallet. Han fikk støtte av kolleger verden over. «Hvordan skal vi kirurger klare oss uten smerte? Anestesi er ondskap».

Denne boken omhandler mye, mye mer enn det vi egentlig vil vite om narkose – før vi ligger der på operasjonsbordet og skal gjennomgå et kirurgisk inngrep. Således er bokens undertittel ikke helt god.

Like fullt – *Narkosens hemmeligheter* kan leses av alle. Lekpersonen vil forstå det meste, selv om noen avsnitt er teoretisk tunge, spesielt kapittelet om hvordan

narkose virker. Medisinerstudenten, som har lyst til å bli anestesilege, vil også ha stor glede av å lese denne boken.

Faget *anestesiologi* beskrives og fagets utvikling settes i en historisk kontekst med mange historiske høydepunkter og anekdoter. Bokens vel 200 sider leses på noen timer. Den er stort sett lettlest med et godt språk. Forfatteren har vært flink til å bruke norske ord for faguttrykk, men innimellom brukes fagterminologi som kanskje ikke forstås så lett av lekfolk.

Boken har 6 hovedkapitler. Kapittel 1 starter slik: «Fokus sa jeg. Pasienten vår er i ferd med å dø. Både stemningen på operasjonsstua og oksygeninnholdet i pasients blod

sank i en rasende fart. Pasienten var gråblek i huden og hjertet slo gradvis langsommere – to faretruende varsler om at kroppen er tom for livsviktig oksygen. Sekundene tikkete. Alarmene pep.» Når jeg leser disse første linjene i kapittel 1, blir jeg litt redd: Kan sånt skje når en blir lagt i narkose?

Boken inneholder flere historier fra forfatterens virke som anestesilege, noen er nokså dramatiske. Kanskje kan disse historiene, som er autentiske og anonymiserte, virke skremmende på den som skal ha narkose og snart skal opereres. Alle pasientene overlever til slutt, bortsett fra intensivpasienten med covid 19 med alvorlig lungesvikt. Sanne historier er et sterkt virkemiddel.

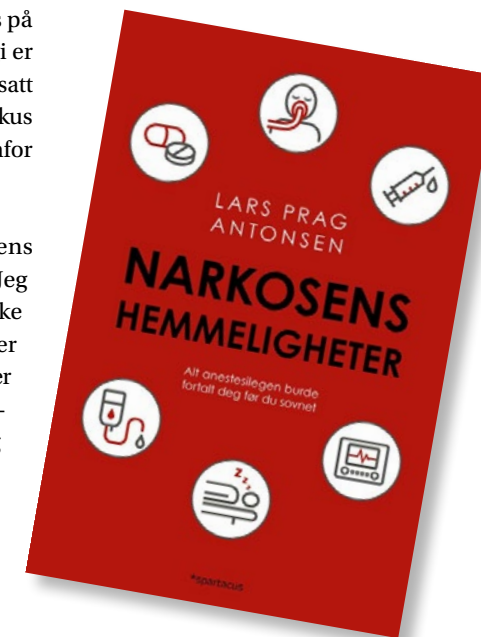
Forfatteren beskriver anestefaget slik jeg også har opplevd det i min karriere. Han beskriver anestefagets hverdag, det være seg prehospitalet, på operasjonsstuen, på intensiv eller på smerteklinikken. Anestesiologi er egentlig fire forskjellige fag. Anestesilegen har fingeren med i det meste av det som skjer i et sykehus. Anestesilegen er spindelen i nettet. Dette synes jeg forfatteren får godt fram.

Det hele startet med ønsket om å oppnå smertefrihet ved kirurgiske inngrep. Faget ble drevet fram av pionerer med fokus på å holde pasienten i live – anestesiologi er anvendt fysiologi. Anestesileger har fortsatt med å sette god smertebehandling i fokus og har også sørget for utvikling innenfor lindrende behandling.

Forfatteren beskriver anestesiologiens mangfold på en fremragende måte. Jeg liker spesielt godt vekslingen i de ulike kapitlene mellom reelle pasienthistorier som knyttes mot historiske høydepunkter i anestesiologiens historie. Som intensivmedisiner og palliativ lege setter jeg aller størst pris på epilogen «La meg slippe». Det var faktisk det første jeg valgte å lese da jeg begynte å bla i boken. «For oss leger er målet alltid å forlenge livet. Men vi skal vokte oss vel for ikke å gjøre det motsatte – forlenge dødsprosessen.» Dette kunne jeg selv ha sagt. Moderne medisin gir oss uante muligheter med tanke på å holde folk i live. Det aller vanskeligste er å beslutte å ikke behandle. Jeg er helt enig med forfatteren i at i denne beslutningsprosessen er anestesilegen sentral.

Jeg liker godt at boken inneholder utvalgte referanser, spesielt med tanke på de banebrytende, historiske begivenhetene.

Jeg koste meg da jeg leste *Narkosens hemmeligheter*. Jeg anbefaler boken for lekfolk som lurer på hva narkose er, for medisinerstudenter og blivende anestesikolleger. Boken gir et ærlig innblikk i anestefagets hverdag og forteller hvor vi kommer fra. Vanligvis er anestefagdagen ukomplisert. Noen ganger kan den være dramatisk, men god teoretisk skolering og praktiske ferdigheter gjør at vanskelighetene vanligvis overvinnes og det går godt for pasienten.



Denne bokomtalen er tidligere publisert i *Apollon, Forskningsmagasin for universitetet i Oslo* 1/2024. Gjengitt med tillatelse.



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

Norsk Standard for Anestesi 2024

Årsmøtet i NAF vedtok i høst revisjonen av Norsk Standard for Anestesi (NSA). Anestesisykepleierne NSF har gjort det samme. Styret i NAF har senere vedtatt at «Norsk Standard for Anestesi 2024» er gjeldende fra 01.03.2024.

Den engelske oversettelsen er publisert i Acta Anaesthesiologica Scandinavica: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aas.14381>

Jeg oppfordrer alle våre medlemmer til å bruke NSA som et verktøy for å sikre god klinisk praksis i hverdagen. Kapittelet om barneanestesi skaper alltid debatt. Denne revisjonen er forsøkt skrevet slik at den enda bedre sikrer kvaliteten i arbeidet med de minste pasientene våre, uten at det er unødvendig sentraliserende.

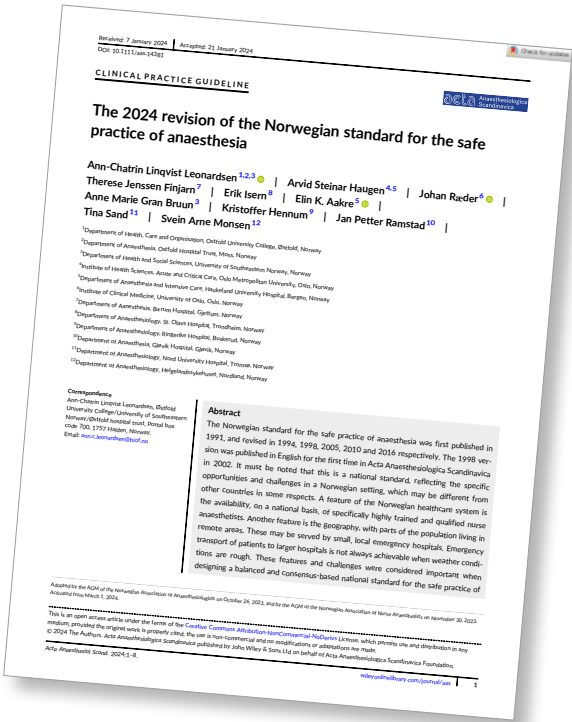
Blant andre tema som er tatt inn for første gang eller er ytterligere presisert i denne revisjonen kan nevnes:

- Bruk av tvang
- Betydningen av anestesikompetanse i sykehusenes beredskapsplaner
- Miljømessige hensyn
- Tilstedeværelse av bakvakt
- Vurdering av skrapelighet for pasienter over 65 år
- Tilgjengelighet til ultralyd
- Definisjon av våken og ikke-våken sedasjon
- Bruk av kapnograf ved ikke-våken sedasjon
- Bruk av «Sjekkliste for trygg kirurgi»
- Utredning av mistenkt allergisk reaksjon
- Spesiell oppmerksomhet for pasienter med alvorlig søvnapnoe-syndrom ved dagkirurgisk behandling

- Plan for varighet og omfang av opioidbehandling postoperativt
- Anestesiarbeid i intrahospital akuttmedisin og på intensivavdelinger

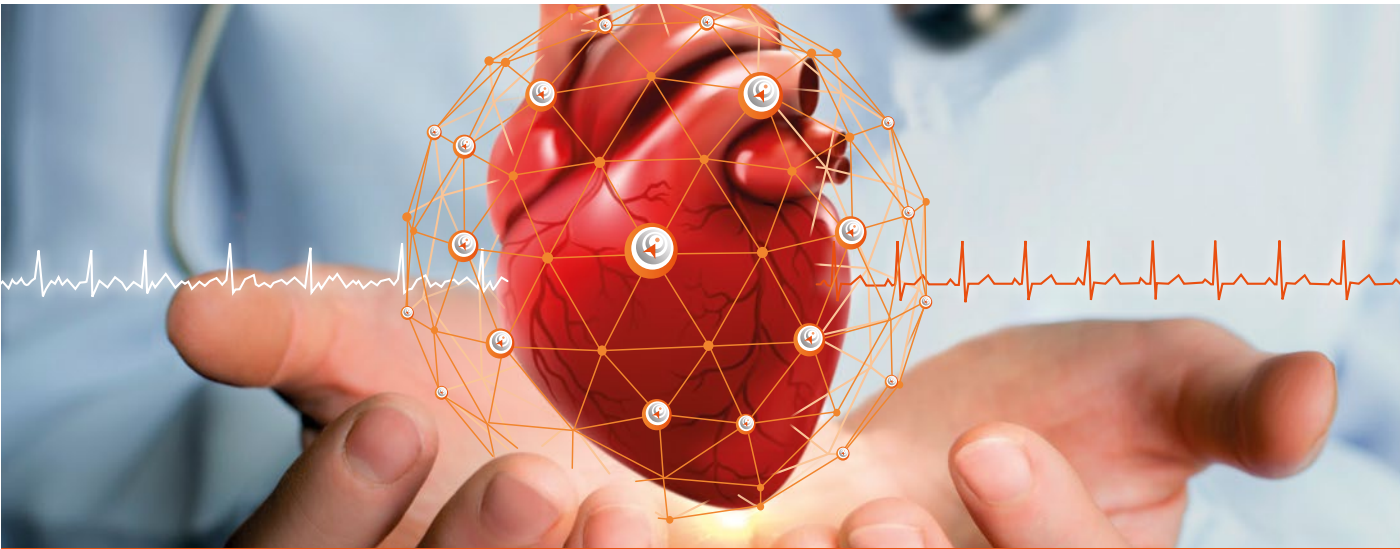
Legelederne i avdelingene våre har et særskilt ansvar for at praksis og organisering av avdelingen er i tråd med NSA. Norsk Standard for Anestesi er en minimums-standard. Det betyr at det ved praksis som systematisk avviker fra NSA skal utarbeides lokale risiko- og sårbarhetsanalyser. Styret i NAF planlegger et webinar der NSA vil presenteres for alle medlemmer.

Til slutt vil jeg takke alle som har bidradd i revisjonsarbeidet, både direkte i revisjonsgruppen og gjennom høringer og diskusjoner.



Raploc® therapeutic indications:¹

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.¹

Rapid control of ventricular rate in patients with SVTs and AF¹

The only β 1-blocker with a specific dose recommendation in patients with cardiac dysfunction in the ESC AF guidelines²

- Limited effect on blood pressure and inotropy³
- Compatible with pulmonary disorder patients due to highest cardioselectivity (β 1/ β 2-selectivity = 255:1) among β 1-blockers^{1,4}
- Elimination half life ($T_{1/2}$) 4 minutes¹
- Limited rebound and tolerance effect due to lack of pharmacochaperoning activity⁵

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 ansees relatert til arytmi. Pulmonal hypertensjon. 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 overvåkning av blodtrykk og utførelse av EKG anbefales hos alle som behandles med landiolol. Betablokkere bør unngås hos pasienter med preeksitasjonssyndrom i kombinasjon med atriell flutter. 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 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, Ringers 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 infusjonshastighet på 10-40 μ g/kg/minutt, som vil gi hjertefrekvensreduserende effekt innen 10-20 minutter. Dersom rask effekt er ønskelig (innen 2-4 minutter), kan startdose (loadingdose) 100 μ g/kg/minutt i 1 minutt ev. overvåkes, etterfulgt av kontinuerlig i.v. infusjon på 10-40 μ g/kg/minutt. Hjertedysfunksjon: Ved nedsatt funksjon i venstre ventrikel (LVEF $< 40\%$, CI $< 2,5$ liter/minutt/m², NYHA klasse III-IV), f.eks. etter hjertekirurgi, ved iskemi eller ved septiske tilstander, er det brukt lavere doser som økes trinnvis, for å oppnå kontroll over hjertefrekvensen. Dosene startes på 1 μ g/kg/minutt og økes trinnvis under nøye blodtrykksovervåkning opptil 10 μ g/kg/minutt. **Pakning, pris og refusjon:** 300mg hetteglass kr 4020,70. LIS avtalepris foreligger. Besluttet innført av Beslutningsforum 21.06.2021 **Reseptgruppe:** C

For fullstendig preparatomtale av Raploc, se SPC (godkjent 12.12.2022) www.legemiddelsok.no

1 Summary of Raploc® Product Characteristics, 12.12.2022. – 2 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. – 3 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). – 4 European Heart Journal Supplements (2018) 20 (Supplement A), A1-A24. – 5 Nasrollahi-Shirazi S et al. Comparison of the b-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@aoporphan.com www.aop-health.com





Christopher Kalhagen Bjerkvig
christopher.kalhagen.bjerkvig@helse-bergen.no

Phd-avhandling: Whole blood in prehospital damage control resuscitation:

– Safety, feasibility, and logistics

Kandidat

Christopher Kalhagen Bjerkvig

Dato for forsvar

14. juni 2023

Avhandlingen utgår fra

Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen
Kirurgisk Serviceklinikk, Haukeland
Universitetssykehus
Marinejegerkommandoen, Forsvaret

Veiledere:

Torunn Apelseth Oveland,
Førsteamanuensis, Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen
Anne Berit Guttormsen,
Professor, Universitetet i Bergen
Tor Hervig, Professor emeritus,
Universitetet i Bergen
Andrew P. Cap, Professor, US Army
institute of surgical research

Bedømmelseskomité

1. opponent: Oddvar Uleberg,
Førsteamanuensis, Norges teknisk-
naturvitenskapelige universitet
2. opponent: Kristin Tønsager,
Førsteamanuensis II, Universitetet i
Stavanger

Komiteleder: Elling Ulvestad,
Professor Universitetet i Bergen

Sammendrag

De siste tiårene har vitnet om et paradigmeskifte i behandlingen av alvorlig blødning og blødningsjokk. Målet med skadebegrensende resuscitering er å understøtte kroppens hemostatiske evne og å reversere og dempe konsekvensene av sjokk, slik at pasienten har tilstrekkelige fysiologiske reserver til å overleve påfølgende behandling i sykehuset. Strategien sentrer seg i stor grad rundt tidlig igangsetting av resuscitering med blod og blodprodukter. Såvel sivile som militære prehospitaltjenester overveier nå fullblod som et alternativ for den initiale resusciteringen ved

blødningsjokk. Selv om fullblod har tiltalende egenskaper, utfordres implementeringen i prehospitaltjenester av usikkerhet omkring sikkerhet, logistikk, lagring og praktisk bruk.

Avhandlingen undersøkte og evaluerte implementeringen av et prehospitalt transfusjonsprogram for lavtiter gruppe O fullblod (LTOWB).

Den første studien undersøkte gjennomførbarheten, sikkerheten og effektiviteten av intraossøs (IO) autolog re-infusjon av varmt friskt fullblod (WFWB) i sternum gjennom en prospektiv human komparativ studie. Den andre studien evaluerte sikkerheten og ex vivo-kvaliteten til lavtiter type O fullblod (LTOWB) ved fremskutt oppbevaring i opptil 21 dager i en lufttett temperaturregulert beholder ved en luftambulansebase, sammenlignet med LTOWB lagret i blodbanken. Den tredje studien identifiserte nåværende prehospitalt blodtransfusjonsprogrammer,

fremtidige behov og potensielle barrierer for implementering av LTOWB gjennom en spørreundersøkelse blant medisinsk ansvarlige leger ved luft- og redningshelikoptertjenestene i Norge. Det siste arbeidet beskrev implementeringen av et LTOWB-transfusjonsprogram i Luftambulansetjenesten i Bergen i perioden 2015-2020 gjennom en prospektiv observasjonsstudie. Primære endepunkter inkluderte antall transfunderte pasienter, transfusjonsrelaterte bivirkninger og overlevelseshastighet.

Ingen hemolyse ble observert etter sternal intraossøs re-infusjon av fullblod. Median infusjonshastighet var 46,2 ml/min for FAST-1-IO-nålen, og feilraten ved innleggelse av IO-tilgangen for uerfarent personell var 9 %. Fremskutt lagring av LTOWB opptil 21 dager viste seg å være både sikkert og trygt. Blodet oppfylte EU-kravene gjennom hele observasjonsperioden. Det var ingen signifikante forskjeller i hematologiske variabler, blodplateaggregering eller viskoelastiske egenskaper mellom blod lagret fremskutt og blod lagret i blodbanken. Alle luft- og redningshelikoptre hadde tilgang til blodprodukter, hvorav fire av 20 (20 %) hadde implementert LTOWB. Flertallet av tjenestene foretrekker LTOWB, siden dette muliggjør tidlig balansert transfusjon og kan ha logistiske fordeler i tidskritiske situasjoner. Blodbanker som leverte LTOWB rapporterte positive erfaringer. I løpet av femårsperioden responderte Luftambulansen i Bergen til 5124 pasienter, hvorav 1,4 % ble transfundert. Tjue pasienter ble ekskludert fra materialet. Av de 52 pasientene som mottok transfusjon, fikk 48 LTOWB. Åttiåtte prosent ble innlagt på sykehuset i live, og 76 % av disse mottok ytterligere transfusjoner i løpet av de første 24 timene. De fleste pasientene

NAForum



Tidsskrift for Norsk
anestesiologisk forening, DNLF

presenterte med stump skademekanikk (69 %), etterfulgt av blødninger som ikke var relatert til traumer (29 %). Totalt overlevde 36 (69 %) i 24 timer, og 28 (54 %) overlevde 30 dager. Ingen mistenkte transfusjonsreaksjoner eller logistiske problemer ble rapportert.

Avhandlingen konkluderte med at intraossøs infusjon av WFWB er trygt, pålitelig og gir tilstrekkelig flow for tidlig resuscitering ved blødningsjokk. Fremskutt lagring av LTOWB i Luftambulansetjenesten er gjennomførbart og trygt. Kvaliteten tilfredsstiller EU-kravene opptil 21 dagers lagring, og hemostatiske egenskaper ved LTOWB er sammenlignbare med LTOWB lagret i blodbanken. Erfaringene fra Luftambulansetjenestene og blodbankene som leverer LTOWB er positive med implementeringen av LTOWB.

Publikasjoner

Artikkel 1

I. Bjerkvig, C. K., T. K. Fosse, T. O. Apelseth, J. Sivertsen, H. Braathen, H.S.Eliassen, A. B. Guttormsen, A. P. Cap, and G. Strandenes. **Emergency sternal intraosseous access for warm fresh whole blood transfusion in damage control resuscitation** *J Trauma Acute Care Surg*, 84: S120-S24. 2018

Artikkel 2

II. Bjerkvig, C., J. Sivertsen, H. Braathen, T. H. F. Lunde, G. Strandenes, J. Assmus, T. Hervig, A. Cap, E. K. Kristoffersen, T. Fosse, and T. O. Apelseth. **Cold-stored whole blood in a Norwegian emergency helicopter service: an observational study on storage conditions and product quality** *Transfusion*, 60: 1544-51. 2020

Artikkel 3

III. Bjerkvig, C. K., G. Strandenes, T. Hervig, G. A. Sunde, and T. O. Apelseth. **Prehospital Whole Blood Transfusion Programs in Norway** *Transfus Med Hemother*, 48: 324-31. 2021

Artikkel 4

IV. Sunde, G. A., C. Bjerkvig, M. Bekkevold, E. K. Kristoffersen, G. Strandenes, O. Bruserud, T. O. Apelseth, and J. K. Heltne. **Implementation of a low-titre whole blood transfusion program in a civilian helicopter emergency medical service** *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 30: 65. 2022



Marie Alnæs, Overlege

Spesialist i ØNH sykdommer, kompetansespesialist i allergologi og Helse Vest stipendiat
maraln@ihelse.net

CAVE penicillin

Altfor ofte er denne diagnosen feil med store konsekvenser for pasienten

Mellom 3–10 % av alle innlagte pasienter i norske sykehus angir Cave penicillin¹. Samtidig har ni av ti som sier de har penicillinallergi, ingen penicillinallergi når de blir utredet² og Cave penicillin merkelappen kommer med store negative helsefølger på individ og samfunnsnivå³.

Anestesileger har en nøkkelrolle i avskilting av penicillinallergi og enkelte land har allerede retningslinjer hvor avskilting av penicillinallergi skal være en del av anestesilegers rutinemessige arbeide⁴. Det jobbes for at dette skal bli europeisk standard.

DALES⁵, eller Drug Allergy Labels in Elective Surgical patients ble publisert i 2020 og undersøkte britiske anestesilegers kunnskap om penicillinallergi. Den viste tydelig at det ikke er bare å lage en retningslinje for at anestesileger skal vurdere angitt penicillinallergi. Man trenger kunnskap om anestesilegers nåværende håndtering av Cave penicillin, og kunnskap om hva de trenger for å gjennomføre avskilting av penicillinallergi i sin hverdag, for at dette skal fungere.

I Norge og Nederland er avskilting av angitt penicillinallergi på vei inn i daglig klinisk sykehuspraksis og for operative pasienter trenger vi at både anestesilegene og kirurgene deltar i arbeidet. For å gjøre dette trygt og hensiktsmessig besluttet vi å repetere den delen av DALES studien som omhandlet anestesileger, for å kartlegge hvordan norske og nederlandske anestesileger forholder seg til Cave penicillin. Vi dannet en gruppe på tvers av tre land, med Louise Savic

Vi håper at du ser verdien av denne undersøkelsen og fyller den ut. Undersøkelsen tar omtrent 5 minutter å gjennomføre.

<https://no.surveymonkey.com/r/D5S2GF8>



Vi trenger noen flere svar for å få pålitelige resultater. Takk til deg som allerede har svart.

(Storbritannia), Ingrid Terreehorst (Nederland) og Marie Alnæs, Anne Berit Guttormsen og Torgeir Storaas her i Norge.

Vi har bearbeidet og oppdatert undersøkelsen for å kartlegge norske og nederlandske anestesilegers holdninger og kunnskap om penicillinallergi. Slik kan vi se om resultatene er like på tvers av Europa, eller om det er store forskjeller i enkelte land som vi kan lære av.

Marie Alnæs,
spesialist i ØNH, kompetansespesialist i allergologi og Helse Vest stipendiat

Anne Berit Guttormsen,
professor UiB, leder forskerlinjen UiB, spesialist i anestesi og intensivmedisin, overlege og forsker ved Kirurgisk Serviceklinikk, Helse Bergen.

Torgeir Storaas
PhD, spesialist i ØNH, kompetansespesialist i allergologi og leder av Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet i Helse Vest.

Referanser

1. Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. BMC Infect Dis. Oct 20 2021;21(1):1083. doi:10.1186/s12879-021-06794-1
2. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. Jan 12 2019;393(10167):183-198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9
3. Stone CA, Jr., Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. Feb 2020;75(2):273-288. doi:10.1111/all.13848
4. Anaesthetists Rco. <https://www.rcoa.ac.uk/news/new-bsaci-guideline-penicillin-allergy-de-labelling>
5. Savic L. DALES, Drug Allergy Labels in Elective Surgical patients: prospective multicentre cross-sectional study of incidence, risks, and attitudes in penicillin de-labelling strategies. British Journal of Anaesthesia. 2020;125(6):962-969. doi:https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.07.048.

Baxter

ZeoSys
Medical GmbH

KLIMASMART GASS-ANESTESI med CONTRAfluran™

✓ ENKELT

CONTRAfluran™ anestesigassfilter¹ er enkelt i bruk.

✓ EFFEKTIVT

Filteret adsorberer 99 % av anestesigassen som ellers ville gått ut i atmosfæren via AGSS².

✓ KLIMASMART

Anestesigasser adsorbert i filteret kan ekstraheres, steriliseres og resirkuleres³.

CONTRAfluran er en klimasmart teknologi for å eliminere utslipp av anestesigasser⁴. Målet er å lage et helt syklussystem for inhalasjonsbedøvelse⁵. Bli med på reisen!



Med Contrafluran™ kan helsevesenet velge inhalasjonsanestesi basert på kliniske fordeler og samtidig redusere miljøbelastning

REFERANSER 1. CONTRAfluran bruksanvisning. Leveres fra Baxter på forespørsel. 2. Efficiency Test Canister. Berlin: ZeoSys Medical; 2020. Leveres fra Baxter på forespørsel. 3. Zeosys center for resirkulering <https://zeosys-medical.de/> 4. Costelloe T et al. Life Cycle Assessment of Anaesthetic Gas Capture in the Operation Room using ContraFluran. 25/1/2022 www.erm.com. 5. Prosess for å få regulatorisk godkjenning for bruk av resirkulert anestesigass som godkjent legemiddel pågår. Contrafluran™ er et varemerke som tilhører ZeoSys Medical GmbH. Pinor Art Illustration. NO-PH64-220004 December 2022.

www.baxter.no
Baxter AS
Tel: 22 58 48 00



Cyanokit

SERB

Antidot.

V03A B33 (Hydroksokobalamin, Vitamin B12)

PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, 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 spedbarn til ungdom er startdosen 70 mg/kg kroppsvekt, maks. 5 g.

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

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

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

Administrering: Til i.v. infusjon.

Forsiktighetsregler

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet: Dyrestudier har vist teratogene effekter etter daglig eksponering gjennom hele organogenesen. Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk under graviditet og human risiko er ukjent. Ved potensielt livstruende tilstand og mangel på passende alternativ behandling, kan hydroksokobalamin likevel gis under graviditet, dersom det tas hensyn til at det maks. må gis 2 injeksjoner. Dersom gravide eksponeres for hydroksokobalamin, må helsepersonell straks informere innehaver av markedsføringstillatelsen og følge opp graviditeten og resultatet nøye.

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

Bivirkninger

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

Overdosering/Forgiftning

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

Egenskaper

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

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

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

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

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

Oppbevaring og holdbarhet

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

Andre opplysninger

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

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

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 27.11.2018

Cyanokit, PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning:

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

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

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

³ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

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

