

NYTT OM TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Från hyperalimentation till näringsfarmakologi

Total parenteral nutrition (TPN) är sedan 30 år tillbaka en etablerad metod för näringstillförsel till patienter som i otillräcklig utsträckning kan inta eller absorbera näringsämnen via gastrointestinalkanalen. De två kanske viktigaste faktorerna som bidragit till utvecklingen av TPN var framtagandet av näringslösningar för intravenöst bruk samt tekniker för själva näringstillförseln. Svenska forskare spelade en viktig roll vid utvecklingen av intravenösa näringsprodukter vilket ledde till bl a registreringen 1962 av fettemulsionen Intralipid. Dudrick och medarbetare introducerade tekniken att använda central venkateter, vilket kom att få en mycket stor praktisk betydelse och som bidrog till att användandet av TPN fick stor spridning.

Även om de yttre förutsättningarna för genomförandet av TPN förelåg redan i slutet på 1960-talet har kunskaperna om olika patientgruppers näringsbehov, metabol kapacitet och effekterna av tillförd TPN sedan dess blivit betydligt större. Detta har medfört att de rekommenderade mängderna vad gäller olika näringskomponenter har ändrats. Avsikten med denna översikt är att beskriva bakgrunden till denna utveckling, ge riktlinjer för aktuell användning

Författare

ROLF SANDSTRÖM

med dr, avdelningsläkare, divisionen för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

KENT LUNDHOLM

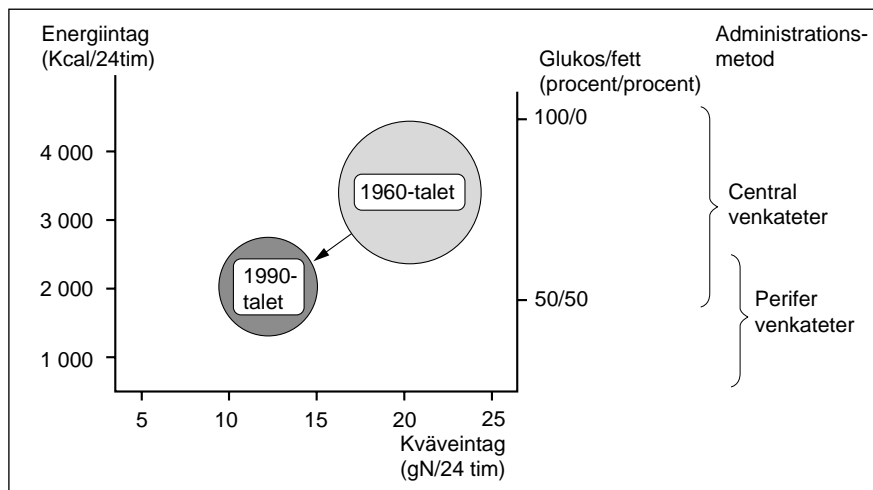
professor, överläkare, divisionen för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

JÖRGEN NORDENSTRÖM

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Huddinge sjukhus.

*

Artikeln har skrivits med utgångspunkt från Rolf Sandströms avhandlingsarbete, där Kent Lundholm var handledare och Jörgen Nordenström opponent.



Figur 1. Översikt över utvecklingen från 1960- till 1990-talet. Minskade energi- och kvävemängder, liksom en minskad andel glukos i förhållande till fett, har minskat behovet av central venkateter och ökat möjligheterna att utnyttja perifera vener för näringstillförsel.

av TPN samt belysa den utveckling som pågår inom området.

Från hyperalimentation till behovsanpassad TPN

I slutet på 1960-talet fanns entusiasm för att tillföra energimängder som väsentligen översteg behovet i avsikt dels att på kort tid åstadkomma uppbyggnad av muskelmassa och energiförråd, dels att överbrygga den katabolism som är förenad med trauma eller svår infektion. I USA blev begreppet »hyperalimentation» synonymt med parenteral nutrition. Sedan dess har det konceptuella innehållet av TPN förändrats.

Det står numera klart att det är praktiskt taget omöjligt att förebygga eller korrigera en uttalad katabolism hos en hypermetabol patient enbart genom tillförsel av intravenös nutrition. I bästa fall kan TPN minska de endogena kväveförlusterna. Målet med TPN är därför oftast att försöka bibehålla endogena näringsförråd och att förhindra ytterligare förluster snarare än att försöka återställa förluster som redan inträtt. Detta innebär att man numera rekommenderar lägre energi- och kvävemängder än vad man gjort tidigare. Även den rekommenderade proportionen glukos: fett har minskat. Denna utveckling har åskådliggjorts i Figur 1.

Energibehovet hos svårt sjuka patienter har tidigare överskattats. I studier där man med hjälp av indirekt kalorimetri har uppmätt vilooenergimetabolismen har det visats att majoriteten av patienter som vårdas på sjukhus har en energiomsättning som varierar mellan 1 400 och 1 900 kcal/dygn. Patienternas fysiska aktivitet på sjukhus är ofta marginell och motsvarar vanligen en energiomsättning i storleksordningen 200–300 kcal/dygn. En tillförsel av cirka 2 000 kcal/dygn är därför tillräcklig för att förse de flesta patienter med tillräcklig mängd energi. Denna kunskap om patienternas verkliga energibehov kontrasterar mot tidigare för högt uppskattade behov, som medförde att vissa författare rekommenderade en tillförsel av upp mot 4 000 kcal/dygn. Insikten om sjukhusbundna patienters relativt moderat förhöjda energibehov är viktig, eftersom detta förenklar näringstillförseln och minskar risken för metaboliska komplikationer.

Val av energi

När parenteral nutrition introducerades i USA fanns inte fettemulsion till-

gänglig. En skola utvecklades där hela energitillskottet gavs som glukos. Detta innebar att 400–800 g glukos, motsvarande 1 600–3 200 kcal, tillfördes dagligen. I Skandinavien medförde tillgängligheten av fettemulsion att fett vanligen utgjorde 25–50 procent av den totala energitillförseln och resten av glukos.

Det basala glukosbehovet uppgår till 150–200 g/dygn. Om man i samband med TPN tillför glukosmängder som överstiger 300 g/dygn ökar risken för metabola komplikationer. Eftersom de flesta patienter som är i behov av TPN uppvisar insulinresistens, ger en hög glukostillförsel ofta upphov till hyperglykemi. I en stor studie uppvisade mer än 20 procent av de patienter som tillfördes TPN blodsockernivåer som översteg njurarnas tröskelnivå för glukos (12–13 mmol/l) [1]. Betydande glukosförluster till urinen kan uppträda även vid lägre blodsockernivåer vilket begränsar möjligheterna att använda glukos som huvudsaklig energikälla vid TPN [2]. Andra glukosrelaterade komplikationer är hypofosfatemi, insulinmedierad reaktiv hypoglykemi, leverförfettning, ökad koldioxidproduktion och en ökad adrenerg aktivering.

Den ökade medvetenheten om glukosrelaterade komplikationer har bidragit till att man under senare år minskat glukosintaget i relation till tillförd mängd fett.

Många akut sjuka patienter uppvisar en negativ kvävebalans i storleksordningen 6–18 g N/dygn. Man hade tidigare förhoppningen att en frikostig kvävetillförsel skulle kunna förhindra uppkomsten av en negativ kvävebalans. Senare års studier har emellertid visat att tillförsel av cirka 14 g kväve till svårt sjuka kirurgiska patienter minskar en negativ kvävebalans, men att även tillförsel av högre kvävemängder inte förmår förhindra uppkomsten av en negativ kvävebalans [3]. Tidigare rekommendationer om tillförsel av 18–20 g kväve/dygn har nu ersatts av rekommendationer på 9–14 g kväve/dygn för majoriteten av kirurgiska patienter.

Praktiska aspekter på tillförsel av TPN

Tidigare rekommendationer om en individuellt anpassad näringstillförsel har under senare år delvis övergivits och ersatts av en mer standardiserad näringstillförsel. Detta har förenklat tillförseln av TPN och bidragit till att många kliniker idag använder ett begränsat antal standardiserade storpå-

seblandningar. I synnerhet för patienter som tillförs parenteral nutrition i hemmet har storpåseblandningarna varit till stor fördel.

Det mest effektiva sättet att tillföra näringssubstrat har tidigare debatterats. Nyare studier antyder att en kontinuerlig infusion under hela eller del av dygnet till metabolt stressade patienter är mer effektivt ur näringsfysiologisk synpunkt än en intermittent tillförsel [4].

Parenteral nutrition via perifer ven har länge ansetts utgöra en kompromiss mellan en fullvärdig näringstillförsel och en begränsad förmåga av perifera vener att tolerera de lösningar som behövs ges. Som en konsekvens av senare tids rekommendationer att tillföra mindre energimängder än tidigare har emellertid föutsättningarna ökat för att använda perifer ven för parenteral nutrition. Vid vissa kliniker utnyttjas i första hand perifera vener och man har kunnat använda denna metod för en majoritet av de patienter som är i behov av TPN [5].

Farmakologisk manipulation

Många studier har genomförts där man har undersökt möjligheten att på farmakologisk väg förbättra kväveekonomin, t ex genom tillförsel av anabola hormoner. Insulin minskar proteinnedbrytningen, men huruvida insulin också ökar proteinsyntesen i samband med TPN är oklart. I de studier där man funnit att insulin förbättrat kvävebalansen har mycket höga och farmakologiska insulindoser använts. Vid användande av fysiologiska doser förmår inte exogent tillfört insulin att i någon högre utsträckning förbättra kvävebalansen [6].

Den anabola potentialen av rekombinant humant tillväxthormon (GH) har undersökts i flera studier. Givet i farmakologiska doser till patienter postoperativt har GH medfört en förbättrad kvävebalans [7], men man har inte kunnat observera någon effekt på kvävebalansen hos svårt traumatiserade patienter [8]. GH-tillförsel kan leda till vätskeretention, ökad insulinresistens och en ökad energiomsättning. Dessa faktorer är negativa för undernärda patienter varför man för närvarande inte kan rekommendera användandet av GH i samband med TPN. IGF-1 (insulin-like growth factor 1) har likartade kvävesparande effekter som GH [9] utan att inducera insulinresistens eller ökad energiomsättning. För närvarande förefaller IGF-1 att utgöra ett bättre alternativ än

GH som adjuvans till TPN enligt preliminära djurexperimentella och kliniska studier.

Vissa näringssubstrat har såväl näringsfysiologiska som farmakologiska effekter. Betydelsen av dessa s k »nutraceuticals» är ännu oklar, men en omfattande forskning inom detta område pågår. Denna typ av näringsfarmakologi kan vara applicerbar för såväl aminosyror och fett som kolhydrat. Arginin i kombination med Ω -3 fettsyror och nukleinsyror finns tillgänglig för enteral nutrition och man har tillskrivit preperationen immunmodulerande effekter. Glutamintillförsel i samband med TPN har i flera studier medfört en förbättrad kvävebalans; i några fall har även positiva effekter vad gäller en minskad infektionsfrekvens iakttagits.

Under senare år har intresset för olika fettsyror egenskaper i samband med TPN ökat. Traditionella fettemulsioner innehåller huvudsakligen fleromättade, långkedjiga fettsyror. Dessa Ω -6 fettsyror är prekursorer till eicosanoider (t ex prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener) och har immunologiska och vasoaktiva effekter. Fettemulsioner med olika fettsyramöster kan därför teoretiskt ha olika fysiologiska effekter. Sedan några år tillbaka finns fettemulsion som består av en blandning av medellånga-långa fettsyror. Medellånga fettsyror med 8 och 10 kolatomer hydrolyseras snabbare än långkedjiga fettsyror, men huruvida detta utgör en kliniskt fördelaktig egenskap är inte visat.

I strukturerade fettemulsioner finns fettsyror av olika kedjelängd inom samma triglyceridmolekyl. Vid kliniska prövningar har en strukturerad fettemulsion uppvisat god tolerans [10, 11] och en snabb oxidation [12]. Intresset för Ω -3 fettsyror (fiskolja) i samband med TPN förefaller ha avtagit.

Kliniska prövningar pågår med fettemulsion baserad på olivolja som har ett högt innehåll av enkelmättade fettsyror. Indikationen för och den eventuella kliniska användningen av dessa nya fettemulsioner är dock för närvarande oklara.

Konklusion

Senare års forskning har gett fördjupade kunskaper om näringsbehov och metabola förändringar förknippade med undernäring, trauma och svår infektion. Detta har medfört att man idag kan rekommendera ett lägre totalt energiintag, ett lägre kväveintag och en lägre andel glukos:fett än vad man tidigare

ANNONS

ANNONS



gjort. Emellertid krävs förbättringar vad gäller näringssubstrat, eventuell användning av anabola faktorer, förbättrade administrationsrutiner, samt ytterligare prospektiva, randomiserade studier liknande dem som nyligen genomförts [1, 2] för att en ytterligare reduktion av komplikationsfrekvensen och ett förbättrat resultat av TPN skall kunna uppnås.

Litteratur

1. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-32.
2. Sandström R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Scherstén T, Wickström I et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993; 217: 185-95.
3. Larsson J, Lennmarken C, Mårtensson J, Sandstedt S, Vinnars E. Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br J Surg* 1990; 77: 413-6.
4. Sandström R, Hyltander A, Körner U, Lundholm K. The effect on energy and nitrogen metabolism by either continuous, bolus or sequential infusion of a defined TPN formulation in patients following major surgical procedures. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (in press).
5. Nordenström J. Peripheral parenteral nutrition: changing trend in intravenous feeding. *Nutrition* 1992; 8: 440-1.
6. Arfvidsson B, Zachrisson H, Möller-Loswick AC, Hyltander A, Sandström R, Lundholm K. Effect of systemic hyperinsulinemia on amino acid flux across human legs in postabsorptive state. *Am J Physiol* 1991; 260: E46-E52.
7. Hammarqvist F, Strömberg C, von der Decken A, Vinnars E, Wernerman J. Biosynthetic growth hormone preserves both muscle protein synthesis, the decrease in muscle free glutamine and improves whole body nitrogen economy postoperatively. *Ann Surg* 1992; 216: 184-91.
8. Roth E, Valentini L, Semsroth M, Hölzenbein T, Winkler S, Blum WF. Resistance of nitrogen metabolism to growth hormone treatment in the early phase after injury of patients with multiple injuries. *J Trauma* 1995; 38: 136-41.
9. Clemmons DR, Smith-Banks A, Underwood LE. Reversal of diet-induced catabolism by infusion of recombinant insulin-like growth factor-I in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 234-8.
10. Sandström R, Hyltander A, Körner U, Lundholm K. Structured triglycerides to postoperative patients: a safety and tolerance study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1993; 17: 153-7.
11. Nordenström J, Thörne A, Olivecrona T. Metabolic effects of infusion of a structured triglyceride emulsion in healthy subjects. *Nutrition* 1995; 11: 269-74.
12. Sandström R, Hyltander A, Körner U. Structured triglycerides are well tolerated and induce increased whole body fat oxidation compared to long-chain triglycerides in postoperative patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (in press).

Kostnad för falskt positiva glöms vid mammografi

De undersökningar som görs efter falskt positiv mammografi och kostnaderna för dem är ett försummat problem, konkluderar fyra svenska forskare.

Uppföljningen av 502 falskt positiva fynd i de två första screeningomgångarna i Stockholm kostade nära 3,4 miljoner kronor; 41 procent av summan gällde kvinnor under 50 år.

Sex månader efter den första screeningomgången hade 64 procent av kvinnorna fått besked att de inte hade cancer, motsvarande i andra omgången var 73 procent.

Före »frikännandet» hade 352 falskt positiva fynd i första screeningomgången lett till 1 112 läkarbesök, 397 finnålsbiopsier, 187 mammografier och 90 operationsbiopsier.

BMJ 1996; 312: 273-6.

Ökat hemlighetsmakeri hämmar forskningen

Bioteknik- och läkemedelsföretagens växande engagemang i medicinsk forskning har dramatiskt ökat hemlighetsmakeriet och hämmat framstegstakten, hävdar Steven A Rosenberg i en kommentar till en amerikansk enkät till 210 industriföreträdare.

Enkäten visar att akademiska forskare ofta förbinder sig att hålla sina resultat hemliga för att skydda industrins patentintressen.

För mer än 60 procent av företagen hade samarbetet med akademiska forskare lett till patent, produkter och ökad försäljning. Industristödet var ofta kortvarigt, och det är osannolikt att företagen skulle kompensera akademiska forskare för nedskärningar i statliga anslag.

N Engl J Med 1996; 334: 368-73, 392-4.

Sänkt temperatur gynnsamt vid operation

Om inte hypotermi är klart indicerad bör man undvika att operationspatienter har för låg kroppstemperatur.

En randomiserad studie av 60 höftplastikpatienter visar att en sänkning med 1,5 grader Celsius innebär 500 ml ökning i blodförlust och därför oftare behov av transfusion. Därmed ökar också risken för infektioner och immunsuppression.

Lancet 1996; 347: 289-92.

Äldre infarktpatienter underbehandlade i USA

Två studier i USA tyder på att hjärtinfarktpatienter över 75 år inte får trombolysbehandling lika ofta som yngre och att äldre inte heller ordineras acetylsalicylsyra som sekundärprofylax i samma utsträckning.

Vad gäller trombolys kan skillnaden delvis, men inte helt, förklaras av att äldre oftare har kontraindikationer mot denna terapi och att de ofta kommer till sjukhus sent.

Ann Intern Med 1996; 124: 283-98, 335-8.

Interferon vid myelom gav förlängd remission

Multipla myelom diagnostiseras allt oftare bl a på grund av ökande antal äldre. En nordisk studie av 583 patienter vid 107 sjukhus visar att alfa-interferon som tillägg till behandling med melfalan och prednison varken ledde till att fler patienter svarade på terapin eller till förlängd överlevnad.

Hos patienter där interferon hade effekt var emellertid den genomsnittliga tiden i remission fem månader längre än hos dem som enbart fick melfalan och predison.

Denna vinst måste vägas mot det faktum att många patienter inte tål interferon ens i små doser, att trötthet, som äldre är särskilt känsliga för, hör till de vanliga biverkningarna samt att behandlingen är dyrbar. Ännu kan man inte förutsäga vilka myelompatienter som sannolikt svarar på interferon.

Ann Intern Med 1996; 124: 212-22, 266-7.

Kikhostestudierna lovordas i USA

De nya studierna av acellulära kikhostevacciner är en triumf för alla inblandade, inklusive föräldrar med små barn, konkluderar en ledarskribent som kommenterar två artiklar om de största svenska och italienska prövningarna. Olika likheter i uppläggningsen gör det dock svårt att dra slutsatser om vilket vaccin som är bäst. Det krävs därför noggrann uppföljning av biverkningar och produktspecifik effektivitet. Det dåliga resultatet för helcellsvacciner i prövningarna kan bero på att man inte gett förnysedos vid 18 månader, vilket är praxis i USA.

N Engl J Med 1996; 334: 341-55, 391-2.