

Systemiska steroider olämpliga vid toxisk pneumonit

Vi har med stort intresse läst Christine Karlson-Stibers och medarbetarens artikel i Läkartidningen 43/96 om NO₂-medierad lungskada. Vi vänder oss dock mot behandlingsrekommendationerna. Författarna rekommenderar steroider systemiskt och, vid kraftig NO₂-exponering, även antibiotika profylaktiskt. Författarna nämner förvisso att det finns studier vars resultat talar för att steroider givet intravenöst inte skulle vara till nytta utan till och med skulle kunna vara skadliga (deras ref 7-9), men avger trots detta ovinstående rekommendation!?

Vi skulle vilja påstå just det dessa referenser visat – idag saknas i litteraturen stöd för systemisk steroidbehandling vid inhalationsskador, som exempelvis är betingade av NO₂. Detsamma gäller för profylaktisk antibiotikabehandling. Mycket talar i stället för att dessa behandlingsförslag rentav är skadliga, framför allt om man ger dem tillsammans [1].

Följer samma mönster

Såväl experimentellt som kliniskt har det vid inhalationsskador länge varit känt att lungans reaktionsbild väsentligen följer samma mönster oavsett skadans genes, dvs det spelar föga roll vilket ämne eller vilken substans som är den huvudsakliga skadekomponenten i gasen [2-4]. Gasen eller röken ger i sällsynta fall upphov till en initial, direkt toxisk, frätliknande skada (timmar), men mest betydelsefull är den skada som betingas av inflammationsaktiveringen i lungan och som uppträder efter ett fritt intervall på ca 10–14 timmar (motsvarande vad som skildrades i fallbeskrivningarna i Karlson-Stibers och medarbetarens redogörelse).

Med utgångspunkt i det beskrivna, stereotypa reaktionssvaret hos lungan efter olika gas- och rökexponeringar har man ansett att resultat från all rök och gas, t ex bomullsröks-experiment (som experimentellt är den kanske vanligaste rökskadmodellen och där den mest lungskadande komponenten anses vara akreolin) anses allmänt relevant (dvs även för NO₂) för diskussionen av

lungskador. I sådana välkontrollerade experimentalstudier talar den samlade erfarenheten för att systemiska steroider är kontraindicerade vid inhalationsskador [3].

Ur klinisk synvinkel är det ibland lätt att tycka att resultat från specifika djurmodeller är svåra att extrapolera till den enskilde patienten, exponerad för exempelvis en gas med annan sammansättning. I detta avseende är det viktigt att de djurexperimentella fynden verifierats med prospektiva, randomiserade kliniska studier. Sådana finns när det gäller inhalationsskador och systemisk steroidbehandling och/eller profylaktisk antibiotikabehandling [1, 3, 4]. Fynden är relativt entydiga och pekar, precis som de djurexperimentella undersökningarna, mot en ökad mortalitet framför allt när systemiska steroider kombineras med antibiotika [1].

Inhalationsbehandlingar med lovande resultat

Det finns däremot inhalationsbehandlingar (heparin, acetylcystein) som vid gas- eller rökskador i lungan visat lovande resultat [3, 4] och som vid större centra i USA till och med numera används rutinmässigt i kliniken. För inhale-rade steroider däremot finns ännu endast en djurexperimentell studie som dokumenterar positiv effekt [5], och om denna studies resultat kommer att kunna verifieras återstår att se.

Vi önskar således betona att systemiska steroider är kontraindicerade vid inhalationsskador i lungan. Vi har svårt att förstå att Giftinformationscentralen kan avge denna rekommendation i konflikt med sina egna referenser.

Hans Nettelblad
överläkare, med dr

Folke Sjöberg
överläkare, docent,
brännskadeavdelningen,
hand- och plastikkirurgiska
kliniken samt anestes- och
intensivvårdskliniken,
Universitetssjukhuset i
Linköping

Referenser

1. Leung CM, Lee ST. Morbidity and mortality in respiratory burns – a prospective study of 240 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21(5): 619-23.
2. Traber DL, Linares HA, Hern-

don DN. The pathophysiology of inhalation injury – a review. *Burns* 1988; 14(5): 357-64.

3. Fitzpatrick JC, Cioffi WG. Diagnosis and treatment of inhalation injury. In: Herndon DN, ed. *Total burn care*. Chapter 17. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: W B Saunders Company Ltd, 1996: 184-92.
4. Sjöberg F. Inhalation injuries. In: Risberg B, ed. *Trauma care – an update*. Stockholm: Pharmacia & Upjohn 1996: 380-4.
5. Gunnarsson M, Walther S, Holmström A, Jansson I, Lennquist S. Nebulized corticosteroid improves pulmonary function after chlorine gas exposure in pigs. *Prehospital and Disaster Medicine* 1993; 8: 95-6.

Replik:

Stora brister i studierna

Hans Nettelblad och Folke Sjöberg hävdar att det finns flera prospektiva, randomiserade kliniska studier som pekar mot en ökad mortalitet, framför allt då patienten behandlas med både antibiotika och systemiskt tillförda steroider efter inandning av retande gaser. De menar också att det endast finns en djurexperimentell studie (deras referens 5) som talar för att kortikosteroider, och då via inhalation, skulle kunna motverka toxiska effekter av retande gaser. Härutöver sägs att de referenser vi angivit som exempel på studier, som utfallit med olika resultat gällande effekten av steroider, skulle visa att det inte finns något stöd för systemisk steroidbehandling. De sistnämnda påståendena är för oss svårastående, då just ett av dessa arbeten (Engelhardt G i *Arzneimittelforschung*, 1987; vår ref 7) påvisar en skyddande effekt av inhale-rade eller systemiskt (peritonealt) tillförda steroider.

När det gäller prospektiva kliniska studier känner vi till tre som alla rör inhalationsskador hos brännskadade patienter [1-3].

En visade ingen skillnad i dödlighet eller frekvens lungkomplikationer mellan patienter behandlade respektive inte behandlade med steroider [1], medan en annan studie påvisa-

de en högre dödlighet och fler infektionskomplikationer hos patienter som fått steroider [2].

Det sistnämnda arbetet har dock så stora brister i metodiken att resultatet är omöjligt att utvärdera. I patientmaterialet som totalt omfattade 33 personer inkluderades sju patienter utanför protokollet som givits eller inte givits steroider på grundval av »physician's choice». I det kliniska originalarbetet som Nettelblad och Sjöberg refererar till [3], en prospektiv men inte randomiserad studie inkluderande brännskadade patienter med inhalationsskada, kunde man inte påvisa någon skillnad i dödlighet mellan patienter som fått respektive inte fått steroider. Detsamma gällde de patientgrupper som fick steroider och antibiotika eller enbart antibiotika.

Ett observandum är också att det var de första 30 patienterna som behandlades med steroider och att studien pågick under åren 1982–1990, en period under vilken dödligheten bland denna typ av patienter generellt sett har sjunkit från 41,4 procent (1980–1984) till 29,4 procent (1985–1990) [4].

I ett av dessa arbeten redovisas varken dos av steroider eller administreringsväg [3], medan man i de återstående två studierna givit höga doser intravenöst under tre respektive två dygn [1, 2].

I artiklarna förs ett allmänt resonemang om att steroidbehandling kan öka risken för infektionskomplikationer i denna patientgrupp (Giftinformationscentralen har också sedan länge beaktat detta, vilket framgår av behandlingsrekommendationerna i *Läkemedelsboken* 95/96, men något vetenskapligt stöd för att intravenöst tillförda steroider skulle vara kontraindicerade vid inhalationsskador bidrar inte dessa studier med.

När det gäller djurstudier och intravenös tillförsel finns ett arbete som visar en positiv inverkan [5] och ett annat där ingen effekt alls kunde påvisas [6].

Kan ifrågasättas

Sammanfattningsvis kan vi tyvärr bara konstatera att de studier som publicerats inte är konklusiva och att relevansen av dem när det gäller inandning av enbart retande gaser dessutom kan ifrågasättas. Om en lång behandlingstradition, som bedömts ha varit effektiv utifrån erfarenheter från t ex katastrofen i Bhopal [17], ska bry-

tas bör det ske på en mer solid grund. De rekommendationer vi redovisade i artikeln har utarbetats i samarbete med Svensk lungmedicinsk förenings vetenskapliga kommitté.

Angående inhalationsbehandling med heparin eller acetylcystein som skavengers av fria syreradikaler tycks hitintills endast experimentella data finnas dokumenterade. Också vi hoppas att vetenskapligt hållbara kliniska studier genomförs.

För författarna

Christine Karlson-Stiber
Giftnformationscentralen,
Stockholm

Referenser

1. Levin BA, Petroff PA, Slade CL, Pruitt BA Jr. Prospective trials of dexamethasone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. *J Trauma* 1978; 18(3): 188-93.
2. Moylan JA, Chan CK. Inhalation injury – an increasing problem. *Ann Surg* 1978; 188(1):34-7.
3. Leung CM, Lee ST. Morbidity and mortality in respiratory burns – a prospective study of 240 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21(5): 619-23.
4. Rue LW, Cioffi WG, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA. Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surgery* 1993; 128(7):772-8.
5. Dressler DP, Skornik WA, Kupersmith S. Corticosteroid treatment of experimental smoke inhalation. *Ann Surg* 1976; 183(1): 46-52.
6. Nieman GF, Clark WR, Hakim T. Methylprednisolone does not protect the lung from inhalation injury. *Burns* 1991; 17(5): 384-90.
7. Lorin HG, Kulling PEJ. The Bhopal tragedy – what has Swedish disaster medicine learned from it? *J Emerg Med* 1986; 4: 311-6.

Hypertoni och höga blodfetter ofarligt?

Olof Edhag, Socialstyrelsen, anser tydligen att varken högt blodtryck eller höga blodfetter har någon betydelse för hälsan. I varje fall får man det intrycket när man läser hans uttalande i Dagens Nyheter den 2 februari (sidan A 5) eller hör hans likalydande utsagor i TVs nyhetsprogram den 1 februari.

Jag citerar Olof Edhag: »Snus framkallar också effekter

KORRESPONDENS

på hjärta och kärl. Nikotinet i snuset ger förhöjt blodtryck, förhöjd hjärtaktivitet och påverkar blodfetter negativt. Vad det kan ha för betydelse för framkallande av hjärt-kärlsjukdom är svårare att svara på.»

Jag tycker detta är ett häpnadsväckande uttalande. Varför tror Edhag att man i Sverige – och i andra västländer – behandlar och kontrollerar en stor del av befolkningen för just högt blodtryck? För ro skull? Varför skrivs vårdprogram, konsensusuttalanden och anordnas workshops i mängd i ämnet?

Har inte Olof Edhag under sitt arbete på Socialstyrelsen kommit i kontakt med de sk riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom? Hur följer han de stora multicenterstudierna i dessa ämnen?

Om han menar att av snus orsakat förhöjt blodtryck och negativ inverkan på blodfetter är mindre riskabla än motsvarande effekter av andra orsaker tycks mig detta vara en helt ny kunskap, som vi i så fall bör få veta mera om!

Om Olof Edhags yttrande nu får en del medborgare att snusa med godare samvete än tidigare, vad säger då Socialstyrelsens folkhälsoenhet och Folkhälsoinstitutet?

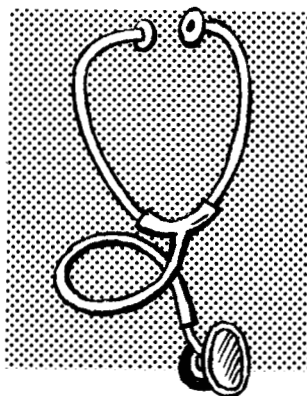
Roland Levin
distriktsläkare, Överum

Replik:

Inte så enkelt

Roland Levin kommer med raljerande kommentarer om hypertoni och höga blodfetter betydelse för framkallande av hjärt-kärlsjukdom med anledning av ett uttalande som jag gjort utifrån en expertrapport om snus. Han har inte tagit del av rapporten, vilket är förståeligt, då den endast fanns i preliminär version då pressen fick kännedom om den, men det är ett anständighetskrav att studera den vetenskapliga litteraturen innan man kastar sig in i en debatt. Låt mig citera direkt ur rapporten (av utrymmesskäl har referenserna tagits bort. Markeras här med prickar):

»Nikotin är av särskilt intresse vid riskbedömning av snus eftersom snusare har en nikotinexponering som är jäm-



Lasse Persson

»Snus framkallar också effekter på hjärta och kärl. Nikotinet i snuset ger förhöjt blodtryck, förhöjd hjärtaktivitet och påverkar blodfetter negativt.»

förbar med exponeringen hos rökare ... Bland akuta effekter av nikotin kan nämnas ökad hjärtfrekvens och förhöjt blodtryck ..., samt ökad frisättning av fria fettsyror följt av bildning av lipoproteiner som medför en ökad aterosgen risk ...

Flera studier har belyst påverkan av långvarigt snusning på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Blodtrycksförhöjning eller ökad andel hypertoni har rapporterats i vissa studier ... men inte i andra ... Flertalet studier talar för att snusning inte ger uttalade effekter på halten av blodlipider, fibrinogen eller andra biokemiska riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom ... Långvarigt snusbruk tycks inte heller ge upphov till en försämrad fysisk arbetsförmåga ... I en studie av medelålders friska män sågs ingen klar skillnad i väggjocklek, lumendiameter eller förekomst av plaques i arteria carotis mellan snusare och aldrig-tobaksbrukare ...

Sammantaget talar data för att långvarigt snusning inte ger påtagliga effekter på de dominerande riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom. För hypertoni är fynden inte helt entydiga och här fordras ytterligare studier som särskiljer akuta och kroniska effekter.

Endast två studier

Endast två undersökningar har studerat risker för hjärt-kärlsjukdom hos snusare. Den ena utgjordes av en fall-kontrollstudie baserad i Norrbotten och Västerbotten ... Här ingick 585 män i åldersgruppen

35–64 år som insjuknat i hjärtinfarkt för första gången samt 589 befolkningskontroller. Endast 59 av fallen (10 procent) var dagliga snusare som inte rökte medan motsvarande antal bland kontrollerna var 87 (15 procent). Den åldersjusterade relativa risken för hjärtinfarkt hos snusare var 0,89 (95 procentens konfidensintervall: 0,62–1,29). Hos rökare var den relativa risken 1,87 (1,40–2,48).

Den andra studien baserades på uppföljning av 135 036 byggnadsarbetare, varav 6 297 var snusare som inte rökte ... Dödligheten i kohorten följdes under en 12-årsperiod då bl a 220 snusare avled i kardiovaskulär sjukdom. Den åldersjusterade relativa risken att dö i kardiovaskulär sjukdom var 1,4 (1,2–1,6) hos snusare som aldrig rök jämfört med ickebrukare av tobaksprodukter. Hos rökare av 15 cig/d eller mer var den relativa risken 1,9 (1,7–2,2).

Resultaten var i stort opåverkade efter justering för olika kardiovaskulära riskfaktorer, exempelvis övervikt och blodtryck. En större riskökning noterades för män som gick in i studien före 55 års ålder både hos snusare och rökare. Tobaksvanorna registrerades endast vid uppföljningstidens början och det är möjligt att snusare som börjat röka bidragit till riskökningen. Detta torde dock inte påverkat riskskattningen mer än marginellt.

Fler studier önskas

Sammanfattningsvis ger resultatet från de båda epidemiologiska studierna en något motsägelsefull bild då det gäller risken för hjärt-kärlsjukdom hos snusare. Den studie där en överrisk iaktogs baserades på dödlighet, men det är oklart varför snusning särskilt skulle påverka risken för kardiovaskulär sjukdom med dödlig utgång. Mot bakgrund av de potentiellt betydelsefulla effekterna ur folkhälsosynpunkt är det väsentligt med ytterligare studier för att klargöra sambandet mellan snusning och hjärt-kärlsjukdom.»

Det var alltså inte så enkelt som Roland Levin försökte göra gällande.

Olof Edhag
överdirektör,
Socialstyrelsen

En stencilrad upplaga av rapporten »Hälsorisker med snus» med 74 referenser av A Ahlbom, U A Olsson och G Pershagen kan beställas från Socialstyrelsen, tel 08-783 30.