



Värd att fira: Intralipid

Den äldsta fettemulsionen i världen –
fortfarande i bruk
efter 40 år på marknaden

■ De flesta läkemedel upplever några års glanstid; sedan ersätts de vanligen av nya, förbättrade, preparat. Ett medel som är »still going strong« är fettemulsionen Intralipid, det äldsta näringspreparatet (med undantag för glukos- och elektrolytlösningar) som fortfarande finns på marknaden.

Det utvecklades av *Arvid Wretling* och dennes medarbetare *Ivan Håkansson* på 1950-talet och introducerades kliniskt 1961 av *Oscar Schubert* tillsammans med *Arvid Wretling* [1]. Preparatet har således funnits i kliniskt bruk i ca 40 år.

Intresset för intravenös näringstillförsel väcktes redan 1665, då sir *Christopher Wren*, S:t Pauls-katedralens arkitekt, gav vin och öl intravenöst till hund och iakttog att effekten var densamma som om dessa drycker givits oralt.

Sir *Christopher* började vid 16 års ålder sina fysiologiska experiment vid *Oxfords universitet*, där han innehade en lärartjänst i anatomi. År 1657 blev han professor i astronomi i London. Han grundade även *The Royal Society*.

Eftersom fett ingår i vår föda fanns tidigt intresse för att pröva om fett även kunde ges intravenöst. År 1712 gav

William Courten 1 gram olivolja per kilo kroppsvikt till en hund. Den dog dock med svår andnöd, troligen orsakad av fettembolier i lungorna.

Studien visade att om fett eller olja skall ges intravenöst kan det endast ges som infusion i modifierad form.

Nästa observation om intravenös fetttillförsel gjordes av *Edward Hodder* 1873 [2], som gav tre kolerapatienter infusioner av mjölk. Effekten på två patienter var »magical«. De hade erhållit 14 respektive 28 ounces av mjölk, och båda blev botade. Den tredje patienten dog dock omedelbart, vilket gav upphov till mycket kritik av *Hodder*. Även andra forskare har senare försökt ge mjölk intravenöst, men biverkningarna har varit för stora och behandlingsförsöken övergavs därför.

Efter *Courtens* iakttagelse att olivolja inte kunde ges intravenöst försökte *A Menzel* och *H Perco* 1869 ge fett subkutant till hundar [3]. De fann att relativt stora mängder kunde ges parenteralt med denna metod.

Försök att ge fett subkutant till människor gjordes av *Paul Friedrich* 1904 [4], som gav fett tillsammans med peptoner, glukos och elektrolyter, således

teoretiskt sett en tämligen fullvärdig nutrition. Emellertid var de subkutana infusionerna så smärtsamma att man inte kunde gå vidare med dessa experiment.

År 1936 publicerade *Hiram Studley* [5] en studie där han relaterade patientens nutritionsstatus till postoperativ mortalitet. Han fann att om kroppsvikten hade reducerats mer än 20 procent preoperativt resulterade detta i en postoperativ mortalitet på 33 procent. Om, å andra sidan, den preoperativa kroppsviktsförlusten var mindre än 20 procent blev den postoperativa mortaliteten endast omkring 3 procent. Många kirurger har gjort liknande observationer.

Vår berömde toraxkirurg *Clarence Crafoord* skrev 1940 till den då unge vetenskapsmannen *Arvid Wretling* i ett brev:

»Jag kan utföra varje komplicerad kirurgisk operation med gott resultat om du kan ordna så att mina patienter förses med infusionslösningar genom vilka det blir möjligt att vidmakthålla eller uppnå ett gott nutritionsstatus till dess oral näringstillförsel kan återupptas.«

Crafoord hade varit på studiebesök i USA under kriget och sett att svårt sårade soldater fick intravenös nutri-



Arvid Wretlind och Ivan Håkansson utvecklade fettemulsionen Intralipid på 1950-talet. Preparatet introducerades kliniskt 1961 av Oscar Schubert, och den som fäste uppmärksamheten på nutritionens betydelse för kirurgin var Clarence Crafoord.

Till vänster ses Wretlind med kinesiskan Zhung och hennes nu 11-åriga dotter. Zhung opererades för tarmvred 1986, varvid nästan hela tarmen togs bort. Hon har sedan dess levt på intravenös nutrition (Intralipid och Varmin), som skickats till Kina från Sverige. År 1991 föddes hennes dotter.

Porträtten (från vänster till höger): Ivan Håkansson, Oscar Schubert och Clarence Crafoord.



tion. Man kan därför påstå att Crafoord var den som först påpekade nutritionens betydelse för kirurgin i Sverige.

Man fann tidigt att även det totala energibehovet måste täckas för att en optimal effekt av infusion av aminosyralösningar skulle uppnås. På 1930- och 1940-talen fanns dock endast glukos och fruktos att tillgå för tillförsel av icke proteinhaltig energi i intravenös form. Eftersom man då kunde utnyttja endast perifera vener för intravenös näringstillförsel (centrala vener kom att utnyttjas långt senare) blev den mängd glukos eller fruktos som kunde ges begränsad; den totala vätskevolymer skulle bli alltför stor om det totala energibehovet skulle täckas. Och om mer koncentrerade lösningar gavs skadades de perifera venernas intima, vilket resulterade i tromboflebit.

Lösningen på detta problem blev energikällor med lågt osmotiskt tryck och högt energiinnehåll, dvs fett i form av emulsion, vilket hade påpekats redan 1915 av *J R Murlin* och *J A Riche* [6].

De japanska vetenskapsmännen *S Yamakawa* [7] och *G Sato* [8] utförde på 1920- och tidigt 1930-tal omfattande försök med fettemulsioner för intravenöst bruk. De upptäckte att man med emulsioner kunde tillföra essentiella fettsyror. Även amerikanska vetenskapsmän testade hundratals fettemulsioner med varierande sammansättning; bl a studerade *Robert Geyer* [9] och *Fred Stare* [10] bomullsfröolja's egenskaper i detta avseende. Under andra världskriget utfördes vid US Army Nutritional Laborato-

ry viktig forskning inom detta fält under ledning av *John Canham* [11].

En emulsion av olivolja användes av *Ray Meng* 1949 [12] vid studier av effekten av parenteral nutrition på hundar. 34 procent av den totala energimängden täcktes av fett. Hundarna var i utmärkt kondition under och efter en fyra veckors infusionsperiod, men tyvärr tolererades Mengs fettemulsion inte så väl av människa. Delar av Mengs studier utfördes i Stockholm på Arvid Wretlinds laboratorium.

Alla fettemulsioner som producerades före 1960 hade biverkningar när de gavs till människa. Några av dessa reaktioner var akuta i form av illamående, kräkningar, ryggsmärtor och feber. Andra, allvarligare, biverkningar uppstod efter upprepade infusioner, bl a leverskador, gulsot och blödnings-tendenser. I USA salufördes under 1950-talet en fettemulsion under namnet Lipomul (Upjohn), framställd på bomullsfröolja, men den blev indragen efter några år på grund av allvarliga biverkningar.

Dessa misslyckade erfarenheter gjorde att intresset för fettemulsioner upphörde i USA för lång tid framåt. Man hade satsat stora resurser på forskning,

men misslyckats. Det var först under 1970-talet som man började acceptera de kliniskt goda erfarenheterna av Intralipid; preparatet registrerades i USA 1975.

Många teorier framfördes för att förklara biverkningarna. Den mest diskuterade var att fettemulsionernas partiklar inte var täckta av proteiner liknande dem hos naturliga kylomikroner. Ett störande moment, och mer allvarligt, var att man under de tidiga försöken hade svårt att direkt korrelera de funna effekterna hos djur med dem man fann hos människa. Arvid Wretlind och Ivan Håkansson fann dock att man ofta hade använt en dos på 3 gram fett per kilo kroppsvikt och dag vid såväl human- som djurförsök utan att ta hänsyn till respektive arts olika metaboliska omsättnings-hastigheter.

Hunden var det idealiska försöksdjuret för studier av fettemulsioner; den optimala testdosen var 9 g fett/kg kroppsvikt och dag, eftersom hundens metaboliska omsättnings-hastighet är tre gånger större än människans. Man fann därigenom att vissa fettemulsioner, som tidigare ansetts vara inerta hos djur, i den högre dosen framkallade svåra farmakologiska och toxiska bieffekter. Genom att

utnyttja den nya testmetoden fann Wretlind och medarbetare att ett preparat byggt på sojabönsolja och med äggulans fosfolipider som emulgator gav en säker fettemulsion för intravenöst bruk. Med en dos på 9 g/kg kroppsvikt och dygn till hund och 3 g/kg kroppsvikt och dygn till människa erhöll man en säker klinisk effekt med ett minimum av biverkningar.

Arvid Wretlind har själv berättat att ett mycket stort antal fettemulsioner testades med den nya tekniken innan man kom fram till Intralipid. Den kliniska introduktionen rapporterades 1964 [13].

Förklaringen till varför det blev möjligt att producera en säker fettemulsion gavs av *Richard Havel* och medarbetare 1973 [14] och *Lars Carlson* 1980 [15]. Båda visade att de artificiella fettemulsionspartiklar som infunderades mycket snabbt täcktes av apoproteiner som kom från de naturligt förekommande lipoproteinerna. *Dag Hallberg* [16] undersökte hur Intralipid-partiklarna metaboliserades och fann dels att lipoproteinlipaser hydrolyserade emulsionspartiklarna på samma sätt som de naturligt förekommande kylomikronerna, dels att partikelstorleken var densamma.

Med Intralipid blev det möjligt att täcka energibehovet medelst en perifer ven, även före introduktionen av den centrala ventekniken. Detta blev det andra steget i utvecklingen mot total parenteral nutrition. Nu kunde man tillföra alla essentiella elektrolyter, spårelement, vitaminer och fettsyror. *Staffan Bark* och medarbetare visade att Intralipid hade samma kvävesparande effekt som glukos postoperativt [17].

I början tillfördes glukos- och elektrolytlösningar, aminosyror och Intralipid i skilda flaskor men parallellt. Den förste som försökte ge alla ingredienser i parenteral nutrition i en enda påse var *Claude Solassol* och medarbetare 1972 [18] från Montpellier i Frankrike. Många var skeptiska till denna teknik, då man ansåg att den så viktiga s k z-potentialen i fettemulsionen skulle förstöras om man gav andra näringsämnen tillsammans i en blandning. Z-potentialen är viktig för att behålla partikelstorlek och stabilitet i fettemulsionen.

Med den nya tekniken blev det möjligt att utvidga indikationerna för total parenteral nutrition, bl a vid behandlingen av »short bowel syndrome«, där tarmen av olika anledningar bortopererats och patienten inte kan inta föda och dryck i tillräcklig mängd den normala orala vägen. Den förste som långtidsbehandlade en dylik patient var *Khursheed N Jeejeeb-*

hoy och medarbetare [19] från Toronto. Detta gav upphov till införande av parenteral nutrition i hemmet.

Med total parenteral nutrition blev det möjligt att fastställa minimibehovet av många essentiella näringsämnen och spårelement. Den tidigare tekniken, då endast glukos, aminosyror och elektrolyter tillfördes, hade givit upphov till många komplikationer, bl a hudförändringar, slemhinneskador och alopeci.

Intralipid är en emulsion baserad på sojaböner. Sojabönsfettet innehåller långkedjade fettsyror med över 80 procent essentiella fettsyror. Mot slutet av 1980-talet började man experimentera med medellånga fettsyror. Dessa kunde inte tillföras ensamma, då de är toxiska i högre koncentrationer. Däremot visade det sig att de tillsammans med långkedjade triglycerider i en blandning utgjorde en säker fettemulsion, med vissa fördelar framför en enbart långkedjad emulsion.

Senare har preparatet förbättrats ytterligare genom s k strukturerade fettemulsioner, där i en triglyceridmolekyl både långkedjade och mellanlångkedjade fettsyror är inbyggda. Denna fettemulsion, Structolipid, som visat sig ge en bättre kväveretention än Intralipid, är idag troligen ett bättre alternativ i en total parenteral nutrition än Intralipid.

En viktig diskussion idag är vilken relation mellan omega 3- och omega 6-fettsyror i en emulsion som är den optimala. Intralipid innehåller 8 procent omega 3-fettsyror, vilket numera anses vara i underkant. Dessutom innehåller sojaolja endast alfalinolensyra, den första medlemmen i omega 3-familjen. En antiinflammatorisk verkan ses hos de längre släktingarna eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA), vilka stimulerar bildning av cytokiner med antiinflammatoriska egenskaper. Dessa fettsyror finns numera tillgängliga för parenteral nutrition i en ny fiskoljaemulsion, Omegaven.

Omega 6-fettsyror, som finns i riklig mängd i Intralipid, anses i en sepsissituation stimulera de proinflammatoriska cytokinerna. Även en fettemulsion som bygger på olivolja finns idag tillgänglig som teoretiskt skulle vara mindre immundepressiv än Intralipid. Intralipid innehåller dock fettsyror från olivolja.

Vilka fettemulsioner som kommer att dominera i framtiden är ännu för tidigt att säga. Fortfarande, efter 40 år, är alltså Intralipid »still going strong« och används till många miljoner patienter utan några allvarliga komplikationer.

Erik Vinnars
professor, Stockholm

Referenser

1. Schubert O, Wretlind A. Intravenous infusions of fat emulsions, phosphatides and emulsifying agents. Clinical and experimental studies. Acta Chir Scand 1962; Suppl 278:1.
2. Hodder EM. Transfusions of milk in cholera. Practitioner 1873;10:14-6.
3. Menzel A, Perco H. Über die Resorption von Nahrungsmitteln von Unterhautzellengewebe. Wien Med Wochenschr 1869; 19:517.
4. Friedrich PL. Die künstliche subkutane Ernährung in der praktischen Chirurgie. Archiv für Klinische Chirurgie 1904;73:507-16.
5. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. JAMA 1936;106: 458-60.
6. Murlin JR, Rich JA. Blood fat in relation to heat production and depth of narcosis. Proc Soc Exp Biol Med 1915;13:7-8.
7. Yamaka S, Nomura T, Fujinaga J. Zur Frage der emulgierten Fette. Tokyo Journal of Experimental Medicine 1929;14:265.
8. Sato G. Verhalten der Ölemulsionen verschiedener Dispersität nach intravenöser Darreichung mit besonderer Berücksichtigung der Fettembolie der Lunge. Tokyo Journal of Experimental Medicine 1931;18:120-38.
9. Geyer RP. Parenteral nutrition. Physiol Rev 1960;40:150-86.
10. Stare FJ. Recollections of pioneers in nutrition. Establishment of the first department of nutrition in a medical center. J Am Coll Nutr 1989;8:248-51.
11. Canha JE. Prospective overview to nutrition/metabolism classic. Nutrition 1987;3: 336.
12. Meng HC, Early F. Study of complete parenteral alimentation in dogs. J Lab Clin Med 1949;34:1121-32.
13. Parenteral nutrition symposium. Acta Chir Scand 1964; suppl 325.
14. Havel J, Kane JP, Kashyap ML. Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. J Clin Invest 1973;52:32-8.
15. Carlson LA. Studies on the fat emulsion intralipid. I. Association of serum proteins to intralipid triglyceride particles. Scand Lab Invest 1980;40:139-44.
16. Hallberg D. Elimination of exogenous lipids from the blood stream. Acta Physiol Scand 1965;65 Suppl 254.
17. Bark S, Holm I, Håkansson I, Wretlind A. Nitrogen-sparing effect of fat emulsion compared with glucose in the postoperative period. Acta Chir Scand 1976;142:423-7.
18. Romieu CI, Solassol CI, Pujol H, Serrou B, Joyeux H. Hypernutrition parentérale à long terme. Chirurgie 1972;98:600-5.
19. Jeejeebhoy KN, Zohrab WJ, Langer B, Phillips MJ, Kuksis A, Andersson GH. Total parenteral nutrition at home for 23 months, without complication, and with good rehabilitation. Gastroenterology 1973;65:811-20.