

# Respiratorbehandling utan sedering möjlig men behöver studeras mer

Sedering och analgesi anses vara en viktig del av intensivvården. Målet är att minska smärta, ångest och oro och att underlätta respiratorbehandling. Detta har betraktats som en självklar och nödvändig behandling. Emellertid visades redan för 10 år sedan att kontinuerlig sedering medförde förlängning av både respiratortid och sjukhusvistelse. Dessutom ökade de intensivvårdsrelaterade komplikationerna, liksom antalet »onödiga« datortomografiundersökningar på grund av djup, sederingsorsakad medvetslöshet. Detta kunde undvikas genom dagliga sederingsavbrott. Sådana avbrott har dock bara i liten utsträckning tillämpats i Sverige.

Få, om ens några, sederingsmedel är idealiska från intensivvårdssynpunkt. Nyare sederingsmedel (alfa-2-agonister) och analgetika (remifentanil) kan emellertid innebära en förändring. Tendensen i Sverige är dock tydlig: man eftersträvar en allt ytligare sederingsnivå med god samtidig analgesi. Sederingsens betydelse för symtom på posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) och patienternas subjektiva upplevelser efter intensivvården har också uppmärksamats allt mer och delvis kunnat knytas till sederingsdjup och sederingsmedel.

I en nyligen publicerad studie i *Lancet* har den återhållsamma sederingsstrategin drivits till sin spets. I studien randomiserades patienterna till antingen ingen sedering eller sedering med propofol och midazolam. Analgesi gavs i form av morfin i bolusdoser vid behov. I



Foto: SPL/IBL

Strategin att inte ge sedering gav fler respiratorfria dagar, kortare vårdtid på IVA och kortare sjukhusvistelse i den aktuella studien. Upplysningar om patienternas subjektiva upplevelser saknas dock.

den slutliga analysen inkluderades 113 patienter.

Studien visade signifikant ökat antal respiratorfria dagar i interventionsgruppen (13,8 dagar) jämfört med sederingsgruppen (9,6 dagar). Vårdtiden på IVA och sjukhusvistelsen var också signifikant kortare i gruppen utan sedering. IVA-mortaliteten var lägre i interventionsgruppen än i sederingsgruppen, 22 procent jämfört med 38 procent. Skillnaden var dock inte signifikant. Morfindoserna var desamma i båda grupperna och låga, 0,3 mg/timme, omräknat till en person på 70 kg. I interventionsgruppen, utan sedering, fick

dock 18 procent sedering vid mer än två tillfällen. Ett viktigt fynd var att förekomsten av agiterat delirium var signifikant högre i interventionsgruppen (20 procent jämfört med 7 procent). Gruppen utan sedering behövde då ökad tillsyn och högre doser haloperidol.

Studien är uppseendeväckande i flera avseenden. Den visar att det är möjligt att behandla svårt sjuka respiratorpatienter utan sedering med åtföljande kortare respirator- och vårdtider och utan ökad frekvens av vårdtekniska komplikationer. Det finns emellertid en påtagligt ökad risk för agiterat delirium då sedering inte ges – en allvarlig komplikation med hög mortalitet i sig. Studien saknar upplysningar om patienternas subjektiva upplevelser, inte ens förekomsten av smärta värderas systematiskt, inte heller frekvensen PTSD-symtom finns angiven.

Både den åtföljande ledaren och studien saknar ett patientperspektiv, en mycket viktig aspekt i all utvärdering av sederingsstrategier på IVA. Ytterligare randomiserade studier krävs för att värdera resultaten, framför allt utifrån ett patientperspektiv, innan strategin kan rekommenderas kliniskt.

Lars Berggren

docent, överläkare,  
intensivvårdsavdelningen och Center for  
Assessment of Medical Technology  
in Örebro (CAMTÖ),  
Universitetssjukhuset i Örebro

Ström T, et al. *Lancet*. 2010;375:475-80.

## Autism och oxytocin – aktuellt forskningsfält

Tidskriften *Nature* rapporterar att det händer mycket på forskningsfronten kring autism. För närvarande provas peptidhormonet oxytocin för att lindra autismrelaterade symtom.

Hormonet, som produceras i hypofysen och som isolerades för första gången på 1950-talet, har visats spela en roll för vår upplevelse av förtroende för andra människor. Det är också välkänt att oxytocin frigörs hos kvinnor i samband med amning. Forskning tyder på att oxytocin spelar en central roll vad gäller autismdrabbades begränsade funktion

avseende social interaktion och förmåga att sätta sig in i hur andra människor känner.

*Nature* listar ett antal intressanta och aktuella försök. I ett sådant, som nyligen presenterats i den amerikanska vetenskapsakademins tidskrift *PNAS*, visas att oxytocin påverkar beteende rörande social interaktion hos individer med autism och asperger. Forskarna har undersökt 13 individer med högfungerande autism eller asperger och visar bl a att patienter som får inhalera oxytocin i större utsträckning tittar på regio-

ner i andra människors ansikte som uttrycker känslor, t ex ögonen. Försök där individer med autism genomgår sociala test som bygger på tillit – ett slags spel där man kastar en boll till olika personer som ibland väljer att kasta tillbaka bollen och ibland väljer att behålla den själv – visar att individer med autism i större utsträckning litar på andra efter att ha fått oxytocin.

En annan intressant studie, som presenterades i tidskriften *Biological Psychiatry* under fjolåret, visade att individer med högfungerande autism som får

## Låga nivåer av naturliga antikroppar ökar strokerisken

**autoreferat.** Åderförkalkning är en kronisk inflammatorisk sjukdom, och hjärt-kärlsjukdomar som stroke och akuta koronara syndrom är dess fruktade konsekvenser.

Sedan mitten av 1990-talet har vi varit intresserade av hur inflammatoriska fosfolipider (som bla uttrycks på modifierat och oxiderat LDL som tas upp av makrofager i kärlväggen) kan orsaka denna inflammation och immunaktivering och vilken roll antikroppar mot dessa antigener spelar. Vi har visat att den inflammatoriska fosfolipiden platelet activating factor (PAF) och PAF-liknande fosfolipider spelar en roll. Fosforylkolin (PC) är en liten men viktig epitop på dessa fosfolipider, som även uttrycks på mikroorganismer, som vissa bakterier och parasiter. Enligt våra publicerade fynd finns anti-PC som naturliga antikroppar i relativt stora mängder hos människa, och de har en antiinflammatorisk effekt genom att hämma just inflammatoriska fosfolipider. Vi har visat att IgM-anti-PC är negativt associerat med utveckling av åderförkalkning och att låga nivåer har ett samband med hjärt-kärlsjukdomar.

Vi har nu för första gången studerat stroke som utfall. I en studie där 227 individer som fått stroke jämfördes med 455 köns- och åldersmatchade kontrollindivider kunde vi visa, efter att ha kontrollerat för andra riskfaktorer, att låga nivåer (lägre än 30 procent av genomsnittet) av PC-antikroppar hade samband med ökad risk att få stroke (justerad oddskvot 1,62; 95 procents konfidensintervall 1,11–2,35). I undergruppsstudier kunde vi se att för kvin-

»... har vi föreslagit hypotesen att kroniska inflammatoriska sjukdomar i västvärlden delvis beror på ett underaktivt immunsvar ...«

nor innebar detta en närmare tre gånger förhöjd risk. Anti-PC kan alltså spela en roll som riskmarkör, och vi hoppas kunna utveckla en ny behandling i form av immunisering för att höja anti-PC-nivåerna.

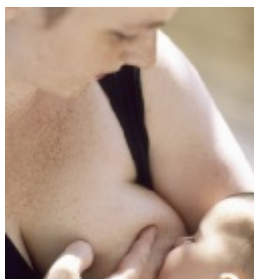
I en annan studie har vi visat att människor som lever ett ursprungligt liv på Nya Guinea har mycket höga nivåer av anti-PC jämfört med svenskar, och hos denna ursprungsbefolkning är sjukdomar som stroke inte beskrivna. Vi har också påvisat låga anti-PC-nivåer vid systemisk lupus erythematosus (SLE), där annars nivåerna av vanliga adaptiva antikroppar i allmänhet är mycket höga, som en del i sjukdoms patogensen, och våra nya fynd talar för att anti-PC kan spela en roll både vid Alzheimers sjukdom och vid reumatoid artrit.

Baserat på dessa fynd har vi föreslagit hypotesen att kroniska inflammatoriska sjukdomar i västvärlden delvis beror på ett underaktivt immunsvar med låga nivåer av naturliga antikroppar som anti-PC. Studien är genomförd inom ramen för EU-konsortiet CVDIMMUNE.

Johan Frostegård

professor, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Huddinge

Fiskesund R, et al. Stroke. 2010. doi:10.1161/STROKEAHA.109.558742



Oxytocin är ett »tillitshormon« som bla frigörs vid amning.

Foto: SPL/IBL

tecken innan rönen kan resultera i klinisk praxis. Ett stort sådant är hur man ska skapa oxytocinbaserade preparat och behandlingsmetoder som verkar på lång sikt, då oxytocin har en halveringstid på bara ett par minuter. Därtill kommer frågan om biverkningar, då hormonet har många olika funktioner, vilket kan leda till en komplex biverkningsprofil.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist anders.hansen@sciencecap.se

Cressey D. Nature. doi:10.1038/news.2010.73

## Herpesbehandling kan bromsa HIV

Det antivirala preparatet aciklovir kan bromsa HIV hos patienter som är infekterade med både HIV och herpes simplex virus 2 (HSV-2), men effekten är relativt blygsam. Det visas i en studie som presenteras i Lancet.

Studien har bedrivits vid 14 olika centra i västra och södra Afrika och omfattar sammantaget 3 381 heterosexuella individer som vid studiens början var infekterade med både HIV (HIV-1) och HSV-2. Samtliga hade då undersökningen inleddes ett CD4-tal som översteg  $250 \times 10^6/l$ , den genomsnittliga nivån låg på 463. Ingen av deltagarna behandlades med antiviral läkemedel. Deltagarna lottades till två grupper: en som fick aciklovir i dosen 400 milligram två gånger per dag och en som fick placebo. De följdes därefter i två år.

Främsta effektmått var hur behandling med aciklovir påverkade progressionen av HIV-infektionen. Man undersökte hur många individer i varje grupp som antingen nådde ett CD4-tal under  $200 \times 10^6/l$ , fick antiviral terapi insatt alternativt avled till följd av annan orsak än trauma. Bland samtliga individer som fick aciklovir uppnådde 284 ett av dessa tre utfall under den studerade tvåårsperioden. Det ska jämföras med 324 individer i kontrollgruppen, som innehöll lika många deltagare.

Det rör sig således inte om någon markant skillnad mellan grupperna, och författarna skriver också att traditionell antiviral terapi mot HIV sannolikt har bättre effekt vad gäller att bromsa progressionen av HIV än aciklovir. De konstaterar också att man inte kan rekommendera att aciklovir ges före antiviral terapi för att bromsa HIV på basen av dessa rön.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Lingappa J, et al. Lancet. 2010;375:824–33. doi:10.1016/S0140-6736(09)62038-9

»... författarna skriver också att traditionell antiviral terapi mot HIV sannolikt har bättre effekt vad gäller att bromsa progressionen av HIV än aciklovir.«

➔ inhalera oxytocin blir bättre på att avgöra andra individers känslor efter att ha tittat på foton med individer med olika ansiktsuttryck. Men trots de lovande forskningsframstegen finns flera fråge-

## HIV-epidemin bortglömd i USA

I New England Journal of Medicine varnar forskare för att HIV-epidemin är bortglömd i USA trots att ett stort antal amerikaner är infekterade och prevalensen är mycket hög inom vissa riskgrupper. Artikeln, »AIDS in America – forgotten but not gone«, innehåller onekligen alarmerande statistik.

I New York beräknas tex var tionde homosexuell man vara HIV-positiv. Var 40:e svart New York-bo bär på viruset. Bland alla vuxna i Washington noterades en HIV-prevalens kring 3 procent. Det är i nivå med Etiopien och Nigeria. Tittar man specifikt på svarta män i Washington är så många som en av sexton HIV-positiva. Författarna lyfter även fram att det finns amerikanska städer där HIV-prevalensen ligger kring 30 procent bland homosexuella män. Det kan jämföras med tex Sydafrika, ett av de länder med högst HIV-prevalens i världen, där 16,9 procent av alla vuxna (men då inte bara homosexuella) bär på HIV.

Alltför få är dock bekanta med denna alarmerande statistik. Under de senaste åren har HIV/aids-debatten i stället främst handlat om virusets spridning i Afrika, särskilt söder om Sahara. Detta är givetvis helt i sin ordning mot bakgrund av att den absoluta majoriteten av jordens alla HIV-infekterade lever i dessa länder. Däremot har det olyckligtvis också resulterat i att sjukdomen närmast hamnat i skymundan i västvärlden och inte sällan närmast betraktas som ett u-landsproblem. Det riskerar i förlängningen ge en falsk känsla av trygghet trots att HIV/aids i högsta grad fortfarande är en realitet även i västvärlden. Den generella prevalensen är visserligen ganska låg i USA, men tittar man på riskgrupper och socialt och ekonomiskt marginaliserade människor noteras HIV-prevalenser i nivåer med vad man ser i länder söder om Afrika, konstaterar författarna.

De två decennier som följde efter att HIV upptäcktes i början av 1980-talet präglades av snabba framsteg vad gäller screening av blod och förändrat beteende bland riskgrupper. Men upptäckten av antiviral terapi och snabb förbättring i tillgången till denna har, till skillnad mot vad många räknat med, inte minskat smittspridningen i den takt man hoppats. Statistik som belyser detta är antalet amerikaner som infekteras per



Ett stort antal amerikaner bär på HIV, och inom vissa riskgrupper i vissa städer är prevalensen mycket hög, i nivå med den i Sydafrika . Foto: SPL/IBL

år, vilket uppgick till 130 000 personer år 1984. Siffran var 60 000 under 1991 och uppgick under fjolåret till 56 000, alltså endast en marginell förbättring med hur det såg ut i början av 1990-talet. Slår man samman hela det senaste decenniet noteras att en halv miljon amerikaner infekterades av HIV under perioden.

Det första steget för att komma tillrätta med problemet är att förstå att HIV faktiskt fortfarande är ett stort problem i USA, understryker författarna. Tittar man på svenska förhållanden noteras att det i Sverige varje år anmäls mellan 400 och 500 nya fall av HIV. Trenden under 2000-talet är en svag ökning av antalet nyanmälda fall.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Sadar N. N Engl J Med. 2010.  
doi: 10.1056/NEJMp1000069?

## Även pipa och cigarr skadar lungorna

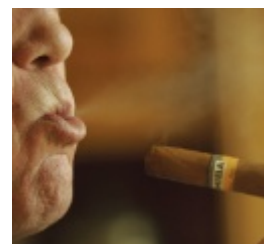
Att röka pipa och cigarr kan te sig mindre farligt än att röka cigaretter. Icke desto mindre kan även dessa former av rökning kopplas till försämrad lungfunktion, visar en stor amerikansk studie. Under de senaste årtiondena har cigarett-rökningen minskat i USA. Pip- och cigarr-rökningen har dock ökat, delvis på grund av att den uppfattas som mindre skadlig. Visserligen har varken pipor eller cigarrer filter, men användarna brukar ange lägre eller ingen frekvens av halsbloss. Det har därför diskuterats hur mycket tobaksrök som absorberas i lungorna och huruvida exempelvis kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan uppstå.

En aktuell tvärsnittsstudie har undersökt rökvanor, lungfunktion och livsstilsfaktorer i en stor populationsbaserad kohort. De 3528 studiedeltagarna var i medeltal 66 år, med jämn könsfördelning och tämligen god hälsa. Ju fler år som man rökt pipa, desto mer försämrades den expiratoriska volymen under en sekund (FEV<sub>1</sub>) på spirometri. För cigarr-rökare sågs ett liknande samband med kvoten mellan FEV<sub>1</sub> och forcerad vitalkapacitet (FEV<sub>1</sub>%). Den ökade risken för luftflödesobstruktion kvarstod för både pip- och cigarr-rökare vare sig de tidigare rökt cigaretter (oddskvot 3,43; 95 procenta konfidensintervall, KI, 1,75–6,71) eller inte (oddskvot 2,31; 95 procenta KI; 1,04–5,11) vid en jämförelse med dem som aldrig rökt.

Studien begränsas bla av ett litet antal pip- och cigarr-rökare, vilket gav lägre statistisk säkerhet i resultaten. Dock var mönstret med försämrad lungfunktion tämligen konsekvent i analyserna. Författarna konstaterar därför att det är dags för läkare att aktivt informera pip- och cigarr-rökande patienter om risken för KOL och uppmana till rökstopp.

Karin Sundström  
läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

Rodriguez J, et al. Ann Intern Med. 2010;152:201-10.



Cigarr- och pip-rökning ökar i USA och uppfattas som mindre skadlig än cigarett-rökning.

Foto: Colourbox