

tyder på, at der ved valg af en forkert strategi for skift af AP er en ikke uvæsentlig risiko for forværring i patientens tilstand.

Den manglende evidens på området kræver forsigtighed ved skift mellem AP. Dette indebærer, at der foretages en overkrydsning mellem det AP, der skiftes fra, til det AP, der skiftes til. Varigheden af overkrydsningen afhænger af de to AP, der skiftes imellem. Især når det drejer sig om skift fra clozapin, bør der udvises stor forsigtighed og lang overkrydsningsvarighed, hvor det er foreslået at aftrappe clozapin med 25 mg eller mindre om ugen [14].

KORRESPONDANCE: Henrik Rasmus Maltesen, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri, Nordre Ringvej 67, 2600 Glostrup. E-mail: rasmusmaltesen@gmail.com

ANTAGET: 6. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 8. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(suppl 2):S12-21.
- Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R et al. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:176-87.
- Huang XF, Tan YY, Huang X et al. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT(2A and 2C) receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res* 2007;59:314-21.
- Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:515-31.
- Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:161-6.
- Urichuk L, Prior TI, Dursun S et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410-8.
- Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999;27:1078-84.
- Mulsant BH, Foglia JP, Sweet RA et al. The effects of perphenazine on the concentration of nortriptyline and its hydroxymetabolites in older patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:318-21.
- Linnert K, Ejsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:157-69.
- Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
- Seppala N, Kivio C, Leinonen E. Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs* 2005;19:1049-55.
- Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull* 1996;22:591-5.
- Zimbroff DL. Switching patients from clozapine to risperidone therapy. *Am J Psychiatry* 1995;152:1102.
- Essock SM, Covell NH, Davis SM et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006;163:2090-5.
- Remington G, Chue P, Stip E et al. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence? *Schizophr Res* 2005;76:267-72.
- Ganguli R, Brar JS, Mahmoud R et al. Assessment of strategies for switching patients from olanzapine to risperidone: a randomized, open-label, rater-blinded study. *BMC Med* 2008;6:17.
- Pae CU, Serretti A, Chiesa A et al. Immediate versus gradual suspension of previous treatments during switch to aripiprazole: results of a randomized, open label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:562-70.
- Stip E, Zornitsky S, Potvin S et al. Switching from conventional antipsychotics to ziprasidone: a randomized, open-label comparison of regimen strategies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:997-1000.

Helbredsrisici ved eksponering for styren i glasfiberplastindustrien

Henrik Albert Kolstad¹, Niels Ebbehøj², Jens Peter Bonde², Elsebeth Lynge³ & Maria Albin⁴

Der har i foråret 2011 været stor offentlig opmærksomhed om helbredsrisici ved eksponering for styren i glasfiberplastindustrien. Denne artikel giver et kort overblik over styrens helbredseffekter og skitserer nye forebyggelsesinitiativer og presserende forskningsbehov. Artiklen er baseret på omfattende, allerede publicerede gennemgange af styrens toksikologi og epidemiologi; originallitteratur har ikke været inddraget.

STYREN

Styren er en aromatisk kulbrinte, der har høj fordamning ved stuetemperatur og er blandt de ti mest anvendte syntetiske kemikalier. Den anvendes bl.a. til fremstilling af emballage, engangsartikler, syntetisk gummi og en række dagligdags forbrugsvarer.

Kun en mindre del (5%) anvendes til produktion af glasfiberarmeret polyester, f.eks. møllevinger. Eksponeringsniveauerne for styren i den danske glasfiberplastindustri faldt ti fold fra omkring 100 ppm i 1960'erne til 10 ppm i 1990'erne [1].

OPTAGELSE OG METABOLISME

Styren optages ved indånding og direkte hudkontakt og fordeles hurtigt i kroppen. Styren epoksideres til styren-7,8-oxid, som hydrolyseres til bl.a. mandelsyre og phenylglyoxalsyre, som udskilles i urinen og anvendes ved biologisk monitorering [1-3]. Biologisk monitorering er et vigtigt supplement til overvågning af luftkoncentrationen af styren, fordi metoden giver et samlet mål for eksponering via luftveje og hud og tager højde for værnemidler [4].

STATUSARTIKEL

- 1) Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital
- 2) Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital
- 3) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- 4) Department of Epidemiology and Environmental Medicine, Medicinska Fakulteten, Lunds Universitet

Plastarbejdere fremstiller en vindmøllevinge i glasfiberarmeret polyester. De er eksponeret for styren og bærer åndedrætsværn.



AKUT GIFTIGHED

Styren har lav til moderat akut giftighed med oral letal dosis (LD)₅₀ på 320 mg/kg og en inhalations letal koncentration (LC)₅₀ på 4.940 ppm ved fire timers eksponering i museforsøg samt en LD₅₀ på 5.000 mg/kg og LC₅₀ på 2.770 ppm ved to timers eksponering i rotteforsøg [1].

HUD, ØJNE OG LUFTVEJE

Luftbåren eksponering for styren medfører akut irritation af øjne, svælg og luftveje ved eksponeringsniveauer over ca. 25 ppm. I et enkelt studie har man fundet kronisk bronkitis ved eksponering for over 100 ppm, og i et mortalitetsstudie har man påvist forøget forekomst af pneumoni, men ikke astma, bronkitis eller emfysem. Der foreligger kasuistiske rapporter om astma ved indånding af styren og kontaktdermatitis ved direkte hudkontakt med styren [3, 4].

NERVESYSTEM

Styren har veldokumenteret toksisk effekt på nervesystemet ved langtidseksponering for over 10 ppm. Ved stigende kumuleret eksponering ses stigende reaktionstid. Seksten års eksponering for 10 ppm er forbundet med 6,5% længere reaktionstid, hvilket vurderes at være en klinisk relevant effekt [4]. Otte års eksponering for styren på 20 ppm er forbundet med 2,3% fald i farvesyn, hvilket svarer til en alderseffekt på 1,7 år [4].

Man har fundet forøget høretærskel i en række tværsnitsstudier med styreneksponerede arbejdere, hvilket peger på, at der ved flere års eksponering (7-18 år) er et tærskelniveau på 10 ppm, hvorunder man ikke har fundet effekt. Man har også fundet nedsat hukommelse, koncentrationsevne, balanceevne og nerveledningshastighed samt træthed og beruselsessymptomer ved eksponeringsniveauer under 100 ppm, men for disse effekter er resultaterne mindre konsistente. Ved eksperimentel eksponering for op til 50 ppm i 3-6 timer har man ikke kunnet påvise påvirket farvesyn, reaktionstid, opmærksomhed, hukommelse eller motorik.

Undersøgelser af reaktionstid og farvesyn har karakteristisk været udført mere end 15 timer efter ophørt styreneksponering, og effekterne kan næppe tilskrives samtidig tilstedeværelse af styren eller styrenmetabolitter i organismen. I andre undersøgelser har man fundet effekter på opmærksomhed, motorisk koordination og hukommelse flere år efter ophørt eksponering.

I enkelte undersøgelser har man påvist, at farvesynet forbedres efter eksponeringsophør, men datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at vurdere dette [4]. Alt i alt tyder data på, at langtidseksponering for styren har kroniske effekter på nervesystemet med bl.a. forlænget reaktionstid, nedsat hørelse og forringet psykologisk præstation, som vedvarer efter eksponeringsophør i tråd med, hvad man har beskrevet for andre organiske opløsningsmidler, men der er ikke enighed om dette [3]. Vi har ikke kunnet finde studier, hvor det eksplicit underbygges, at langvarig udsættelse for styren giver forøget risiko for præsenil demens (encefalopati), som det er beskrevet ved erhvervsmæssig blandingseksponering for organiske opløsningsmidler [5, 6]. I enkelte studier har man fundet forøget dødelighed pga. degenerative sygdomme i centralnervesystemet (Parkinsons sygdom, multipel sklerose og epilepsi). Der er stærke dyreeksperimentelle holdepunkter for, at styren har ototoksiske og andre neurotoksiske effekter [3].

HJERTE OG KAR

Man har ikke fundet sammenhæng mellem styreneksponering og hjerte-kar-sygdom hos ansatte i glasfiberplastindustrien, mens resultaterne fra styren-butadien-gummi-industrien er blandede. Undersøgelserne er dog få [4].

LEVER, NYRE, BLODDANNENDE VÆV OG IMMUNSYSTEM

Man har i flere undersøgelser fundet påvirkning af bilirubin og leverenzymen hos arbejdere, der har været eksponeret for styren på omkring 20 ppm, mens holdepunkterne for nyrepåvirkning er svagere. Man har beskrevet ændret perifert blodbillede samt ændringer i celledieret immunrespons fortrinsvis ved eksponeringsniveauer på over 50 ppm [1, 3, 4].

UDVIKLINGSFORSTYRELSE OG FORPLANTNING

De foreliggende humandata er ikke tilstrækkelige til at vurdere, om styren medfører udviklingsforstyrrelser eller påvirket forplantningsevne. Dyreeksperimentelle data tyder ikke på udviklingsforstyrrelser ved niveauer, der er uden toksisk effekt på moderdyret, men studierne er utilstrækkelige til at vurdere effekten på forplantningsevnen [7, 8].

GENOTOKSICITET

Erhvervseksponering for styren fører til dannelse af DNA-addukter. Der er påvist stigende forekomst af kromosomaberrationer og micronuclei med stigende styrenseksponering på over 10 ppm. Resultaterne af in vitro-studier og dyreforsøg giver konsistente holdpunkter for forøget forekomst af søsterkromatidudveksling og kromosomaberrationer. Forhøjede niveauer af kromosomaberrationer er forbundet med forøget kræfttrisiko [4].

KRÆFT

I undersøgelser af ansatte i kemisk industri, som fremstiller styren-butadien-gummi, har man fundet stigende risiko for non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi med stigende kumulativ styrenseksponering, hvilket er foreneligt med en eksponeringsresponseffekt [1]. Blandt ansatte i glasfiberplastindustrien, hvor eksponeringsniveauerne for styren har været markant højere, har resultaterne været mindre konsistente, men med holdpunkter for forøget forekomst af kræft i spiserør og bugspytkirtel [1]. Forsøg med mus, der er blevet eksponeret for styren ad forskellige administrationsveje, har vist induktion af benigne og maligne tumorer. Styren-7,8-oxyd (styrenmetabolit) er genotoksisk og har i dyremodeler vist konsistent karcinogen effekt.

International Agency for Research on Cancer (IARC) vurderede i 2002 dokumentationen og fandt, at der var begrænset human og begrænset dyreeksperimentel dokumentation for, at styren er kræftfremkaldende, og klassificerede styren til gruppe 2B: Muligt kræftfremkaldende for mennesker [2]. På Harvard Center for Risk Analysis konkluderede man i 2002, at den samlede evidens ikke tyder på, at styren medfører forøget risiko for kræft hos mennesker [9]. I National Toxicology Programs Styren Expert Panel konkluderede man derimod i 2008, at styren med rimelighed må antages at være et humant karcinogen [10].

Ekspertpanelet fandt, ligesom IARC, at der var begrænset human dokumentation, men modsat IARC mente de, at der var tilstrækkelig dokumentation i dyreforsøg – de samme dyreforsøg, som indgik i IARC's vurdering fra 2002. Styren blev i juni 2011 inkluderet i The 12th Report on Carcinogens, National Toxicology Program, USA [11].

KONKLUSION

Biologisk monitorering af styrenmetabolitter i urinen giver et samlet mål for eksponering via luftveje og hud og tager højde for værnemidler.

Der er god evidens for, at styren har akutte irritative effekter på øjne og luftveje ved en tærskelværdi på 25 ppm.

Der er god evidens for årsagssammenhæng mellem langvarig eksponering for styren og kroniske effekter på nervesystemet med bl.a. nedsat psykologisk præstation, nedsat farvesyn og forøget høretærskel. Ved flere års erhvervsmæssig eksponering ligger tærskelværdien omkring 10 ppm. Ved 16 års eksponering for 10 ppm ser man klinisk relevante effekter, f.eks. forlænget reaktionstid og nedsat farvesyn.

Der er god evidens for, at styren er genotoksisk ved en tærskelværdi på 10 ppm.

Der er nogen, men ikke tilstrækkelig evidens for, at styren er kræftfremkaldende for mennesker. Dokumentationen er stærkest for non-Hodgkin-lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation hos mennesker til, at man kan karakterisere eksponeringsresponsammenhænge, eventuelle tærskelværdier eller specifikke kritiske kræftsygdomme.

Der er nogen evidens for en årsagssammenhæng mellem hudkontakt med styren og dermatitis. Datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at vurdere betydningen af eksponeringsvarighed.

Der er begrænset evidens for, at styren har toksiske effekter på leveren, nyrerne, det bloddannende væv og immunsystemet ved eksponeringsniveauer på over 20-50 ppm. Styren har været sat i forbindelse med neurodegenerative sygdomme (f.eks. Parkinsons sygdom og epilepsi), bronkitis, pneumoni, astma og iskæmisk hjertesygdom, men der er utilstrækkelig evidens for årsagssammenhænge.

Der er utilstrækkelig evidens for, at styren har reprotoksiske effekter eller kan forårsage udviklingsforstyrrelser. Tærskelværdierne på 10 ppm for nervesystemeffekter og genotoksiske effekter ligger under den gældende grænseværdi for styren på 25 ppm, som derfor bør revurderes. For at sikre, at platarbejdere ikke eksponeres over tærskelværdien, anbefales



FAKTABOKS

Styren er et af de ti mest anvendte syntetiske kemikalier og bruges til fremstilling af en række dagligdags forbrugsvarer. I glasfiberplastindustrien er eksponeringen særligt høj.

Styren har irritative effekter på hud, øjne og luftveje.

Mangeårig erhvervsmæssig eksponering for styren over 10 ppm forårsager kroniske effekter på nervesystemet med bl.a. nedsat psykologisk præstation, farvesyn og hørelse.

Der er nogen evidens for, at styren er kræftfremkaldende, men dataene er ikke tilstrækkelige til at pege på særlige kræftformer eller eksponeringsniveauer.

Man bør revurdere grænseværdien for styren, som nu er 25 ppm i Danmark, indføre biologisk monitorering af styrenudsatte arbejdere og gennemføre epidemiologiske undersøgelser af styrenniveauer og risiko for langtids effekter.

det, at man indfører biologisk monitorering af styrenmetabolitter i urin. Patienter, hos hvem man har mistanke om, at styreneksponering er af årsagsmæssig betydning for deres sygdom, kan have gavn af en undersøgelse på en arbejdsmedicinsk klinik.

FORSKNINGSBEHOV

Det epidemiologiske datagrundlag for at vurdere risikoen for kræft ved styreneksponering er begrænset, hidtidige undersøgelser har kun haft statistisk styrke til at afdække markant forøgede risici, og der er behov for langtidsundersøgelser. Undersøgelser af ansatte i den danske glasfiberplastindustri vil være særligt informative pga. styrenniveauer, som har været høje, få konkurrerende eksponeringer og mange ansatte [1].

Eksponeringskarakterisering af nuværende og tidligere ansatte baseret på styrenmålinger, der allerede er indsamlet af virksomheder og Arbejdstilsynet, kan kombineret med opfølgning i nationale registre, f.eks. Cancerregisteret og Landspatientregisteret, give væsentlig ny viden om styrens langtidseffekter med et relativt begrænset resurseforbrug. Nærmere undersøgelser af mindre, udvalgte grupper af tidligere højdosisstyreneksponerede vil kunne belyse, om styreneksponering forårsager blivende neuro- og genotoksiske skader. Ny erkendelse erhvervet ved sådanne studier vil give et væsentligt bidrag til den in-

ternationale risikovurdering af styren med relevans for store grupper af platarbejdere, ikke kun i glasfiberplastindustrien.

KORRESPONDANCE: Henrik Albert Kolstad, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: henkol@rm.dk

ANTAGET: 16. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 7. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Arbejdsskadedstyrelsen takkes for finansiel støtte.

LITTERATUR

1. National Toxicology Program. Final report on carcinogens background document for styrene. Rep Carcinog Backgr Doc 2008;(8-5978):i-398.
2. International Agency for Research on Cancer. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Lyon: IARC, 2002.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological profile for styrene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, DHHS, 2010: 1-236.
4. Arbete och Hälsa. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 30, styren. Report No.: 44. Göteborg: Göteborgs Universitet och Arbetsmiljöverket, 2010:44-87.
5. Mikkelsen S. Epidemiological update on solvent neurotoxicity. Environ Res 1997;73:101-12.
6. Dick FD. Solvent neurotoxicity. Occup Environ Med 2006;63:221-6, 179.
7. Brown NA, Lamb JC, Brown SM et al. A review of the developmental and reproductive toxicity of styrene. Regul Toxicol Pharmacol 2000;32:228-47.
8. Luderer U, Collins TF, Daston GP et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of styrene. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2006;77(2):110-93.
9. Cohen JT, Carlson G, Charnley G et al. A comprehensive evaluation of the potential health risks associated with occupational and environmental exposure to styrene. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2002;5:1-265.
10. Styrene Expert Panel. Styrene Expert Panel Report: Recommendation for listing status for styrene in the Report on Carcinogens and scientific justification for the recommendation. Durham, NC: National Toxicology Program, 2008:1-6.
11. National Toxicology Program. 12th Report on Carcinogens. Rep Carcinog 2011;12:iii-499.

Udvikling og behandling af delirium hos kritisk syge børn

Marie Winther-Olesen & Arash Afshari

OVERSIGTSARTIKEL

Anæstesiologisk Klinik,
Juliane Marie Centret,
Rigshospitalet

RESUME

Akut cerebral dysfunktion defineret som delirium er en hyppig og ofte overset komplikation i forbindelse med kritisk sygdom hos børn. Pædiatrisk delirium (PD) er forbundet med høj morbiditet og mortalitet samt lang indlæggelsestid på en intensivafdeling. I denne artikel introduceres læserne til PD, diagnosticeringsmuligheder, prognostisk betydning og behandlingsmuligheder. Der er sparsomt med litteratur på området, og der er akut behov for flere kliniske undersøgelser hos denne population, før evidensbaserede rekommandationer kan udarbejdes.

Akut cerebral dysfunktion defineret som delirium er et komplekst neuropsykiatrisk syndrom, som ofte ses

sekundært til anden sygdom og forekommer hos såvel medicinske som kirurgiske patienter. Delirium hos voksne er en meget hyppig komplikation i forbindelse med alvorlig sygdom med en prævalens på 10-30% af patienterne på almene sengeafsnit stigende til 50-80% på et intensivafsnit [1, 2]. Prævalensen af pædiatrisk delirium (PD) er behæftet med en del usikkerhed, men er blandt andet angivet til at ligge på 4-13% [3-5].

Tilstanden er forbundet med øget mortalitet og morbiditet, længere indlæggelsestid og forringet langtidsprognose end hos patienter uden delirium og dermed markant øgede samfundsmæssige udgifter [2].

Ydermere påfører tilstanden såvel pårørende