

21. Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A et al. Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: in pursuit of complete response. *The Oncologist* 2009;14:41-51.
22. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:5175-82.
23. Witzig TE, White CA, Gordon LI et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1263-70.
24. Emmanouilides C, Witzig TE, Wiseman GA et al. Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:719-21.
25. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4285-92.

## Etomidat kan ikke anbefales til patienter med septisk shock

Palle Toft & Anders Gadegaard Jensen

Det intravenøse anæstesi-lægemiddel etomidat kan med fordel anvendes til shockerede patienter med instabilt kredsløb, idet de cirkulatoriske påvirkninger fra dette lægemiddel er mindre end påvirkningen fra andre lægemidler givet intravenøst. Etomidat kan dog lede til en hæmning af binyrebarkfunktionen, og lægemidlet er ikke længere registreret i Danmark. Det anvendes imidlertid stadig på særlig indikation. På Odense Universitetshospital blev der i 2009 anvendt ca. 200 ampuller a 10 ml (svarende til anæstesiinduktion til ca. 200 personer), og forbruget på landsplan var i 2009 svarende til ca. 1.525 anæstesiinduktioner. Formålet med denne artikel er ved hjælp af en gennemgang af den foreliggende litteratur at sætte spørgsmålstegn ved den fortsatte anvendelse af etomidat.

### BAGGRUND

I mange år har anæstesi-læger søgt efter det ideelle lægemiddel til anæstesiindledning. Angiveligt blev intravenøs anæstesi første gang anvendt i 1872, da *Pierre-Cyprien Oré* bedøvede et menneske med kloralhydrat. I første del af 1900-tallet anvendte man en blanding af morfin og skopolamin. I 1935 blev anvendelsen af thiopental beskrevet. Sidst i 1930'erne blev hovedparten af anæstesiindledningerne udført ved inhalation. Indledning med inhalation var langsom, men relativt sikker, idet svækket respiration medførte en tilsvarende langsom optagelse af anæstesi-midlet. Ved angrebet på Pearl Habor i 1941 blev thiopental for første gang anvendt til kredsløbsinstabile patienter. Det viste sig, at en normal dosis thiopental til shockerede patienter var fatal på grund af thiopentals hæmmende effekt på respiration og kredsløb. Efter at de militære arkiver er blevet åbnet, er det sandsynliggjort, at thiopental forårsagede 4-5 dødsfald den pågældende dag [1]. Man lærte af dødsfaldene, og i

1943 blev det beskrevet, hvordan shockerede patienter kan bedøves med 25-50 mg thiopental i stedet for de normale 300-500 mg [1].

Man har siden søgt at fremstille et anæstesi-middel, som kunne anvendes sikkert til kredsløbsinstabile patienter. Ketamin blev anvendt i klinikken første gang i 1966. Ketamin var velegnet til shockerede patienter, men gav psykotomimetiske bivirkninger. Etomidat blev introduceret i 1973, og i 1978 blev midazolam anvendt. Det i dag hyppigst anvendte anæstesiinduktionsmiddel, propofol, til intravenøs indgift anvendes yderst sjældent til shockerede patienter, idet det har hæmmende effekt på cirkulationen. Siden 1978 er der ikke tilkommet nye anæstesi-lægemidler til intravenøs indgift, men muligvis kan nye benzodiazepinreceptoragonister og nye etomidatderivater (methoxycarbonyl-etomidat, carboetomidat) snart komme til klinisk nytte [2]. Indtil nu foreligger dog ikke resultater fra kliniske undersøgel-

### STATUSARTIKEL

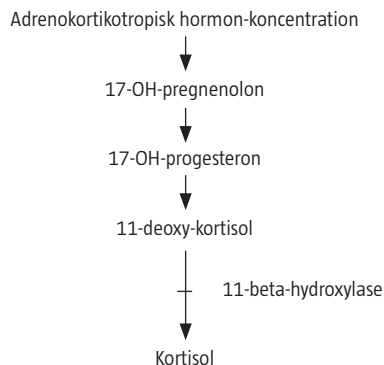
Anæstesiologisk-intensiv  
Afdeling V, Odense  
Universitetshospital



Intravenøs induktion af anæstesi kan udføres hurtigt. Visse anæstesi-midler som etomidat, ketamin og midazolam medfører kredsløbsinstabilitet i mindre grad hos den kritiske syge patient.

**FIGUR 1**

Etomidat hæmmer 11-beta-hydroxylase, som omdanner 11-deoxy-kortisol til kortisol i binyrebarken.



ser med disse lægemidler, og de er ikke kommercielt tilgængelige i Danmark.

#### LITTERATURGENNEMGANG

Der er foretaget en litteratursøgning ved hjælp af PubMed og søgeordene *etomidate (AND) shock (AND) sepsis*. Ved denne søgning blev der fundet 66 artikler, hvoraf dog kun de ti omhandlede kliniske forsøg. Af øvrige artikler var der ni oversigtsartikler, to redaktionelle ledere og syv debatindlæg, mens de øvrige var kasuistikker og kommentarer. I begyndelsen var modtagelsen af etomidat positiv, idet stoffet kun hæmmede kredsløb og respiration minimalt. Etomidat kunne derfor anvendes til shockerede patienter. Snart begyndte der dog at komme rapporter om bivirkninger.

I 1983 udførte *Watt & Ledingham* i Glasgow en retrospektiv undersøgelse af 428 alvorligt tilskadede traumepatienter, der var indlagt på en intensivafdeling over en 13-årig periode [3]. I denne periode varierede mortaliteten sædvanligvis mellem 19 og 29%. Pludselig steg mortaliteten blandt kritisk syge traumepatienter til 47%, skønt sværhedsgraden af traumerne var uændret. Patienterne døde af multiorgansvigt og alvorlige infektioner.

Den eneste ændring på afdelingen var, at man havde indført etomidat som langtidsmedation, mens man tidligere havde anvendt benzodiazepiner. *Watt & Ledingham* [3] påviste, at mortaliteten blandt patienter, som var blevet sederet med benzodiazepiner, var 28% mod 77% blandt patienter, som blev sederet med etomidat. Efter seponering af etomidat som langtidsmedation faldt mortaliteten til normalt leje.

I to uafhængige arbejder påviste man allerede året efter, at etomidat hæmmer flere enzymer i binyrebarken [4]. Vigtigst er en hæmning af enzymet 11-beta-hydroxylase i binyrebarken. Enzymet 11-beta-

hydroxylase er det sidste enzym i rækken af de enzymer, der medvirker til dannelsen af kortisol. Patienter, som blev behandlet med etomidat som langtidsmedation, havde således nedsat serumkortisol, høj adrenokortikotropisk hormonkoncentration (ACTH) og dårlig respons på ACTH-stimulation. Stoffet 11-deoxy-kortisol, forløber til kortisol, havde en forhøjet koncentration i blodet (**Figur 1**). På basis af disse undersøgelser ophørte man med at anvende etomidat til langtidsmedation af kritisk syge patienter.

På grund af den nedsatte kortisolsekretion foreslog *Wagner et al* [4], at man ved anvendelse af etomidat kunne behandle patienterne med supplerende binyrebarkhormon. Selv om man tidligt kunne påvise, at selv en enkelt dosis etomidat medførte en forbigående hæmning af kortisolsekretionen i mindst 24 timer, har det været den almindelige opfattelse, at en enkelt bolusdosis af etomidat evt. med supplerende binyrebarkhormonbehandling ikke ville være forbundet med væsentlige bivirkninger.

Mens etomidat således ikke syntes at have væsentlige bivirkninger hos forholdsvist raske operationspatienter, er der inden for de seneste år fremkommet flere artikler, som tyder på, at selv en enkelt bolusdosis etomidat ikke alene medfører et abnormt ACTH-respons i flere døgn, men også er associeret til øget morbiditet og mortalitet (**Tabel 1**). I 2007 publicerede *Hildreth et al* [5] en prospektiv randomiseret undersøgelse, hvor en bolusdosis etomidat blev sammenlignet med en bolusdosis midazolam.

*Hildreth et al* [5] inkluderede kritisk syge traumepatienter og observerede ikke alene et lavere serumkortisolniveau i etomidatgruppen, men patienter, der havde fået en bolusdosis etomidat havde cirka fem dages længere ophold på intensivafdeling og lå i respirator 11 dage længere ( $p < 0,05$ ) end patienter, der ikke havde fået en bolusdosis etomidat. To af de 30 traumepatienter, som blev inkluderet i undersøgelsen, døde. Begge disse to patienter var fra etomidatgruppen (**Tabel 1**).

*den Brinker et al* [6] undersøgte i en retrospektiv undersøgelse effekten af en enkelt bolusdosis etomidat til børn med meningokoksepsis. Deobserverede, at etomidat havde en negativ effekt på binyrefunktionen i mindst 24 timer. Mortaliteten var 30% hos børn, som var blevet intuberet efter at have fået en bolusdosis etomidat, mod 12% hos børn, som var blevet intuberet efter at have fået andre anæstesiimidler.



#### FAKTABOKS

Etomidat er associeret til hæmning af kortisolproduktionen og øget mortalitet hos patienter med septisk shock.

Undersøgelsen havde ikke statistisk styrke til, at man kunne påvise en signifikant forskel i mortalitet i denne population af septiske patienter.

Inden for det seneste års tid har man i to prospektive studier sat yderligere fokus på etomidats potentielt skadelige virkninger hos kritiske syge patienter. I et fransk multicenterstudie af *Jabre et al* [7] sammenlignede man tidlig og sen morbiditet efter en enkelt bolusdosis etomidat eller ketamin hos kritisk syge patienter. I dette randomiserede studium blev 655 patienter inkluderet. Det primære effektmål var graden af organ dysfunktion inden for de første tre dage efter intubation.

På det samlede antal patienter var der ikke nogen forskel i graden af organ dysfunktion. En subgruppeanalyse viste dog en tendens til højere organ dysfunktion blandt de septiske patienter, som var blevet intuberet efter at have fået etomidat, end hos de patienter, der havde fået ketamin. I modsætning til i *Watt & Ledinghams* tidligere studie [3] hvor der ingen forskel var i organ dysfunktion. Der var dog en signifikant større hæmning af binyrebarken i etomidatgruppen inden for de første 48 timer. Der var ingen forskel i mortalitet, idet 28-dages-mortaliteten var 35% i etomidatgruppen og 31% i ketamingruppen (ikke-signifikant). Andelen af patienter, som havde behov for katekolamin støtte, var 59% i etomidatgruppen og 51% i ketamingruppen ( $p = 0,08$ ). Forfatterne konkluderede, at deres studium ikke havde haft tilstrækkelig statistisk styrke, idet de patienter, der havde sepsis og syntes derfor at være mest udsatte for etomidats binyrebarkhæmmende effekt, kun udgjorde 16% af populationen.

Ligeledes i 2009 publiceredes en a priori-subgruppeanalyse af The Corticosteroid Therapy of Septic Shock trial (CORTICUS)-studiet [8]. CORTICUS-studiet var et prospektiv, randomiseret studium, hvor man undersøgte effekten af hydrokortison ved septic shock. Af de 500 patienter med septic shock var 96 blevet bedøvet med en bolusdosis etomidat. I etomidatgruppen blev der observeret et insufficient respons på ACTH-test. Otteogtyvedages mortaliteten var signifikant højere (42,7%) i etomidatgruppen end i kontrolgruppen (30,5%) ( $p < 0,05$ ).

Denne subgruppeanalyse af CORTICUS-studiet viste overraskende, at lavdosishydrokortison ikke havde nogen beskyttende effekt mod den øgede mortalitet i etomidatgruppen [8]. Konklusionen var, at læger skulle udøve ekstrem forsigtighed ved anvendelse af etomidat hos patienter med septic shock.

## KONKLUSION

På basis af ovennævnte resultater er det usikkert, om der vil blive gennemført yderligere prospektive, ran-



TABEL 1

Antal patienter, patientkategori, effekt på serumkortisol og adrenokortikotropisk hormonnkoncentration (ACTH)-test samt mortalitet i etomidat- og kontrolgruppen i de tre prospektive og den enkelte retrospektive undersøgelse.

Reference	Antal patienter		Lidelse/ patienttype	S-kortisol↓ ACTH-test↓	Mortalitet,%		p-værdi
	etomidat	kontrol			etomidat	kontrol	
<i>Hildreth et al</i> [5]	18	12	Traume	Ja	11	0	NS
<i>den Brinker et al</i> [6]	23	8	Sepsis	Ja	30	12	NS
<i>Jabre et al</i> [7]	328	327	Kritisk syge	Ja	35	31	NS
<i>Cuthbertson et al</i> [8]	96	405	Septisk shock	Ja	42,7	30,5	< 0,05

NS = nonsignifikant.

domiserede undersøgelser af effekten af en bolusdosis etomidat hos kritisk syge patienter. Vi må derfor basere vores stillingtagen på de indtil nu foreliggende studier. For etomidat taler den minimalt hæmmende effekt på kredsløbet selv hos shockerede patienter. Imod etomidat taler den binyrebarksupprimerende effekt og den øgede mortalitet i visse patientgrupper.

Evidensen taler således for, at etomidat aldrig må anvendes til kontinuerlig infusion hos kritisk syge patienter. Bolusdosis etomidat kan eventuelt anvendes hos traumepatienter. Hos septicke patienter bør etomidat efter forfatterens mening ikke anvendes, men erstattes af ketamin, midazolam eller en minimal dosis thiopental. Udviklingen af nye lægemidler til intravenøs indgift kan muligvis i fremtiden forenkle valget af anæstesi-lægemiddel til induktion hos shockerede patienter. Resultaterne af de første kliniske studier med disse lægemidler imødeses med spænding.

**KORRESPONDANCE:** *Palle Toft*, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: palle.toft@ouh.regionsyddanmark.dk

**ANTAGET:** 15. november 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 28. marts 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

- Bennetts FE. Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbor. *Br J Anaesth* 1995;75:366-8.
- Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Br J Anaesth* 2010;105:246-54.
- Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1984;39:973-81.
- Wagner RL, White PF, Kan PB et al. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anaesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1415-21.
- Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA et al. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma* 2008;65:573-9.
- den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA et al. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:163-8.
- Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:293-300.
- Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:1868-76.