

Indikationer for radioimmunoterapi til patienter med non-Hodgkins lymfom

Ulf Christian Frølund & Per Boye Hansen

RESUME

Radioimmunoterapi er en velkendt behandling til non-Hodgkins lymfomer. Lægemidlet ⁹⁰yttrium (Y)-ibritumomab-tiuxetan er et radioaktivt mærket monoklonalt antistof, som specifikt bindes til *cluster of differentiation* 20-antigenet på overfladen af B-lymfocytterne. Den oprindelige behandlingsindikation var tilbagefald af lavmalignt lymfom, men ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan er siden indgået i protokolleret behandling af andre non-Hodgkins lymfomer og benyttet forud for stamcelletransplantation. I denne oversigtsartikel vil vi på baggrund af en litteraturgennemgang forsøge at afdække placeringen af radioimmunoterapi fremover.

Non-Hodgkins lymfom (NHL) er en hyppig kræftform med en stigende incidens på ca. 1% om året igennem de seneste 25 år. Der er tale om en heterogen gruppe, som spænder fra lavmaligne sygdomme, der undertiden kun behøver observerende *wait and watch*-strategi, til højmaligne, umiddelbart livstruende sygdomme, der kræver hurtig behandling. Overordnet er de lavmaligne lymfomer kroniske, uhelbredelige sygdomme, mens de aggressive lymfomer er potentielt kurable.

NHL opdeles i B-celle- og T-celle-lymfomer, hvor B-celle-lymfomerne i den vestlige verden udgør ca. 90%. Diffust storcellede B-celle-lymfomer (DLBCL) udgør langt størstedelen af de aggressive lymfomer. De follikulære lymfomer (FL), der også er B-celle-neoplasier, udgør hovedparten af de lavmaligne lymfomer. Det follikulære lymfoms kroniske karakter har den behandlingsmæssige konsekvens, at behandling i reglen først iværksættes ved symptomer, i form af B-symptomer, tumortryk eller knoglemarvsfortrængning, som medfører anæmi, trombocytopeni og/eller leukopeni. Behandlingsmålet er derfor længst mulig symptomfri periode, men recidiv må forventes, og pga. resistensudvikling vil tidsrummet mellem recidiverne afkortes i takt med behandlingerne. De aggressive lymfomer behandles, hvis tilstanden tillader det, så snart diagnosen er stillet og som ovenfor nævnt med kurativt sigte.

Traditionelt består lymfombehandlingen af kemoterapi og strålebehandling, men de seneste ti års brug af immunoterapi med monoklonale antistoffer har forbedret responsrate og prognose betydeligt for

en række B-celle-lymfomer [1]. Det mest brugte monoklonale antistof inden for lymfombehandling er rituximab, der er rettet mod *cluster of differentiation* (CD) 20-antigenet. CD20 er et transmembranøst overfladeantigen, der er udtrykt på næsten alle modne B-lymfocytter og findes på over 90% af de maligne B-celle-lymfomer, men ikke på tidlige B-celle-forstadier, hæmopoietiske stamceller eller andre cellelinjer. Virkningsmekanismen er et immunmedieret celledrab, der effektueres cellulært eller via komplementkaskaden. Rituximab bruges primært i kombination med kemoterapi og har beskedne bivirkninger.

På baggrund af de gode resultater med immunoterapi og det forhold, at lymfomer er strålefølsomme [2], er radioimmunoterapi (RIT) udviklet. Der er her tale om en kombinationsbehandling, hvor en radioaktiv isotop er bundet til et monoklonalt antistof rettet mod et antigen på tumorcellernes overflade.

I det følgende gives der på baggrund af en litteraturgennemgang en oversigt over de hidtidige resultater ved klinisk brug af RIT ved B-celle-NHL. Artiklen søger at afdække placeringen af RIT fremover ved de forskellige undertyper af lymfomer, og tidspunktet for hvornår i sygdomsforløbet behandlingen bør gives. På nuværende tidspunkt findes der på markedet to registrerede formuleringer af RIT, der er rettet mod CD20-antigenet: ⁹⁰yttrium (Y)-ibritumomab-tiuxetan (IT) (Zevalin) og ¹³¹jod (I)-tositumomab (Bexxar). Eftersom ¹³¹I-tositumomab ikke er godkendt i EU, vil det ikke blive omtalt nærmere.

METODE

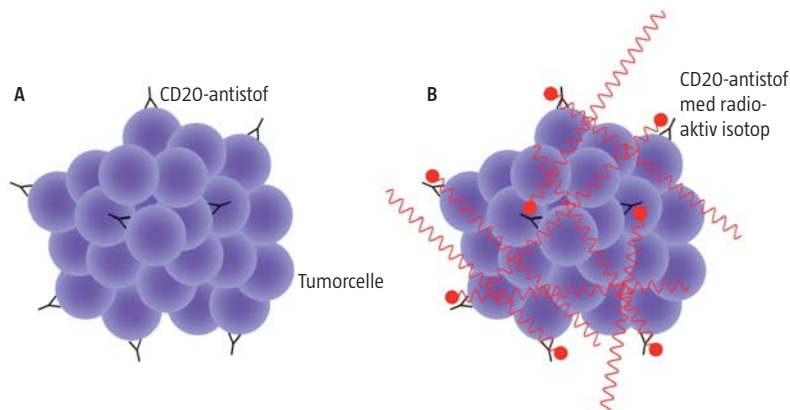
Artiklen er baseret på en litteratursøgning i databasen MEDLINE/PubMed, og søgningen blev afsluttet i april 2010. Der blev anvendt fritekstsøgning uden *limits*, og følgende søgeord blev brugt: *radioimmunotherapy, ibritumomab tiuxetan, Zevalin, non-Hodgkin's lymphomas*. Referencelisterne i de udvalgte artikler er gennemgået med henblik på at finde yderligere litteratur. Inklusionskriterierne var fase 2- og fase 3-studier på nær et enkelt fase 1-pionerstudie. Ved anvendelse af søgeordene i Cochrane Library fandt vi ingen Cochrane-oversigter, der omhandlede det aktuelle emne.

OVERSIGTSARTIKEL

Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital


FIGUR 1

Monoklonale *cluster of differentiation* (CD) 20-antistoffer uden (A) og med (B) radioaktiv isotop bundet på overfladen af CD20-positive tumorceller. I B ses »krydsildseffekt« med drab af dybere-liggende tumorceller via lokal bestråling.



⁹⁰Y-IBRITUMOMAB-TIUXETAN

⁹⁰Y-IT er opbygget af det CD20-specifikke monoklonale antistof ibritumomab, der via tiuxetan er koblet til den radioaktive isotop ⁹⁰Y. Den anvendte isotop udsender β -partikler, der med en rækkevidde på mere end 5 mm både kan bestråle de celler, hvortil antistoffet er bundet, og de omkringliggende tumorceller. Ved denne »krydsildseffekt« (Figur 1) opnås DNA-beskadigelse af hundredvis af omkringliggende celler, som måske ikke umiddelbart er tilgængelige for antistoffet eller er CD20-antigen-negative.

⁹⁰Y-IT er særdeles let at administrere, da det gives som en intravenøs bolusinjektion over ti minutter forudgået af rituximab syv dage før samt på behandlingsdagen. Formålet med den forudgående rituximabbehandling er at mætte normale lymfoide CD20-positive cellers overfladeantigen for dermed at øge tilbuddet af ⁹⁰Y-IT til tumorcellerne. Behandlingen kan gives ambulant, da isotopens rækkevidde og en halveringstid på 64 timer ikke udgør nogen risiko for omgivelserne.

FOLLIKULÆRE LYMFOMER

Relapsbehandling

Den oprindelige behandlingsindikation for ⁹⁰Y-IT var behandlingsrefraktær sygdom eller relaps af B-celle-NHL, herunder FL. En af de tidligste kliniske undersøgelser var et fase 1/2-studie af *Witzig et al*, hvor 51 patienter med B-celle-NHL, heraf 34 patienter med FL, blev behandlet med ⁹⁰Y-IT [3]. Formålet var at se effekten og finde den maksimalt tålte behandlingsdosis. Behandlingen viste sig effektiv, og den tålte behandlingsdosis var 0,4 mCi/kg.

I et fase 3-studie blev 143 patienter med relaps

eller refraktær NHL randomiseret til enten én behandling med ⁹⁰Y-IT eller fire behandlinger med rituximab [4]. Patientgruppen bestod overvejende af patienter med FL (n = 113), men også patienter med transformerede højmalignt lymfomer indgik i undersøgelsen (n = 13). I ⁹⁰Y-IT-gruppen blev 30% bragt i komplet remission (CR) mod 16% i rituximabgruppen, og responset var længerevarende i ⁹⁰Y-IT-gruppen, hvor 64% var i CR i mere end seks måneder mod 47% i rituximabgruppen. ⁹⁰Y-IT er efterfølgende afprøvet til patienter med FL, som var refraktære for rituximab, og også her sås et godt respons [5].

Witzig et al har siden lavet opfølgende undersøgelser med patienterne fra disse studier [3-5] samt et fjerde studie, hvor en reduceret dosis ⁹⁰Y-IT blev givet til patienter med relaps af lavmalignt NHL og let trombocytopeni (trombocytal på 100-149 × 10⁹/l) [6]. I denne forholdsvis behandlingsrefraktære patientgruppe på 211 patienter (73% med FL) var den mediane tid til progression 29,3 måneder [7].

Da FL bliver mere behandlingsresistente efter hvert relaps, der indtræder, har man forsøgt at afklare effekten af RIT givet tidligt i sygdomsforløbet. I en metaanalyse over de fire ovennævnte studier har man sammenlignet en gruppe patienter, der blev behandlet efter første relaps, med en gruppe, der blev behandlet efter to eller flere recidiver [8]. Der var bedst effekt ved behandling efter første relaps; dels ved, at en signifikant større gruppe patienter blev bragt i CR (48% vs. 28%), og dels ved en signifikant længerevarende progressionsfri overlevelse (12,6 måneder vs. 7,9 måneder).

Konsoliderende behandling

Der foreligger flere undersøgelser, hvor ⁹⁰Y-IT er brugt som konsoliderende behandling efter førstelinjekemoterapi ved FL. Den største undersøgelse er et nyligt afsluttet fase 3-multicenterstudie, hvor 414 patienter med udbredt sygdom (stadium III-IV) blev randomiseret til ⁹⁰Y-IT-konsolidering eller ingen behandling, efter at de var bragt i CR eller partiel remission (PR) på induktionskemoterapi [9]. Studiet viste signifikant længere progressionsfri overlevelse på 36,5 måneder i ⁹⁰Y-IT-gruppen mod 13,3 måneder i kontrolgruppen. Patienterne blev endvidere undersøgt for minimal restsygdom ved polymerasekædereaktion. Den molekylærbiologiske sygdomsmarkør forsvandt i langt større udstrækning i ⁹⁰Y-IT-gruppen (90%) end i kontrolgruppen (36%) [10]. Denne konvertering var korreleret til forlænget progressionsfri overlevelse.

Der findes også en række fase 2-studier med lovende resultater [11-13]. Eftersom studierne ikke har nogen kontrolgruppe, er effekten målt på, hvor

stor en del af patienterne der blev bragt i CR mhp. længere progressionsfri overlevelse. I studierne blev patientpopulationer på henholdsvis 60, 61 og 41 med tidligere ubehandlet FL behandlet med forskellige kemoterapiregimer og efterfølgende konsolidering med ^{90}Y -IT. Patienternes sygdomsstatus blev vurderet med computertomografi (CT) eller positronemissionstomografi/CT samt knoglemarvsundersøgelse før og efter konsoliderende behandling med ^{90}Y -IT, og undersøgelserne viste, at en langt større del af patienterne var i CR efter afslutningen af ^{90}Y -IT-behandlingen end før.

DIFFUST STORCELLEDE B-CELLE-LYMFOMER

^{90}Y -IT er også brugt ved DLBCL dels som konsoliderende behandling efter førstelinjekemoterapi, og dels til patienter med refraktær sygdom og relaps. I et fase 2-studie blev 20 ældre patienter (> 60 år) med nydiagnosticeret DLBCL behandlet med seks serier cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) efterfulgt af konsoliderende behandling med ^{90}Y -IT givet 6-10 uger efter afsluttet kemoterapi [14]. Der sås gode responsrater (CR = 95%) og en toårs-overlevelse, som er estimeret til 95%. Fem af patienterne var kun bragt i PR med kemoterapi, men efter behandling med ^{90}Y -IT var fire af disse i CR.

I en anden fase 2-undersøgelse med 104 patienter med behandlingsrefraktær DLBCL eller relaps af DLBCL, hvor man pga. høj alder eller dårlig almentilstand fravalgte intensiv kombinationskemoterapi, brugte man ^{90}Y -IT som alternativ behandling [15]. Patienterne var tidligere behandlet med CHOP eller rituximab (R)-CHOP. Resultaterne var bedst for dem, der tidligere havde fået kemoterapi alene, hvor lidt over halvdelen responderede, og medianoverlevelsen var omkring 22 måneder i denne gruppe. I den gruppe, der tidligere havde fået R-kemoterapi, responderede 19%, og medianoverlevelsen var 4,6 måneder.

MANTLE-CELLE-LYMFOMER

Mantle-celle-lymfomer har en meget dårlig prognose, og yngre patienter behandles derfor aggressivt fra starten med intensiv kombineret immunkemoterapi og ofte efterfølgende autolog stamcelletransplantation (ASCT). I et fase 2-studie blev 34 patienter med relaps eller refraktært mantle-celle-lymfom behandlet med ^{90}Y -IT, og af disse blev 31% bragt i CR eller PR. I denne gruppe blev der efterfølgende observeret en median sygdomsfri periode på 28 måneder, hvilket var signifikant bedre end for den gruppe, der ikke blev bragt i remission, hvor den mediane sygdomsfri periode var tre måneder [16].

Siden 1996 har den nordiske lymfomgruppe gen-

nemført tre fase 2-studier, hvor yngre patienter (< 65 år) med avanceret mantle-celle-lymfom har modtaget forskellige former for intensiv kemoterapi/immunkemoterapi efterfulgt af ASCT. Resultaterne er løbende blevet bedre, og det er vist, at den vigtigste faktor for langvarigt behandlingsrespons er, at der opnås CR forud for stamcelletransplantationen [17]. I den seneste undersøgelse har man derfor valgt at give ^{90}Y -IT til den patientgruppe, der ikke blev bragt i CR forud for stamcelletransplantationen [18]. Af de 160 inkluderede patienter har 55 modtaget ^{90}Y -IT. Tillæg af RIT har vist sig at være gennemførlig uden øget toksicitet, men effekten mht. overlevelse er endnu ikke opgjort.

KONSOLIDERENDE BEHANDLING MED RADIOIMMUNTERAPI FØR STAMCELLETRANSPLANTATION

Både ASCT og allogen stamcelletransplantation er forudgået af intensiv kemoterapi og er derfor uegnet til en stor del af patienter med relaps af NHL pga. høj alder eller svækket almentilstand. For at imødekomme behovet for en effektiv og veltålt behandling til denne patientgruppe, er der lavet en række studier med RIT forud for stamcelletransplantation. Dels er der undersøgelser, hvor ^{90}Y -IT er givet i standard-dosering som supplement til vanlig højdosiskemoterapi for at mindske sygdomsbyrden forud for ASCT [19-21], og dels er der undersøgelser, hvor patienter er blevet behandlet med højdosismyeloablative ^{90}Y -IT (2-3 × over standarddosering) i stedet for kemoterapi forud for ASCT for at mindske toksiciteten [21, 22]. I førstnævnte gruppe viste resultaterne af et fase 2-studie med 41 patienter med NHL en estimeret toårs-overlevelse på 88,9%, og at tillæg af ^{90}Y -IT til højdosiskemoterapi ikke var forbundet med flere bivirkninger end kemoterapien alene [19]. I en undersøgelse, hvor 30 patienter med NHL fik højdosismyeloablative ^{90}Y -IT i stedet for myeloablative kemoterapi, var overlevelsen efter 30 måneders opfølgning 87%, og også her var behandlingen veltålt [22].



FAKTABOKS

Non-Hodgkins lymfom er en hyppig cancerform med stigende incidens.

De nuværende behandlingsmuligheder omfatter kemoterapi, strålebehandling og monoclonale antistoffer rettet mod lymfomcellernes overfladeantigener.

Radioimmunterapi er en kombination af immunterapi med monoclonale antistoffer og lokal strålebehandling. I Europa bruges ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan, der er et B-celle-specifikt monoklonalt antistof, hvortil der er bundet en radioaktiv isotop.

Radioimmunterapi er en målrettet og veltålt behandling, der har vist sig effektiv mod en række forskellige B-celle-lymfomer. Behandlingens fulde omfang og placering kendes ikke endnu.

BIVIRKNINGER

⁹⁰Y-IT er generelt veltålt og giver ikke de vanlige ikke-hæmatologiske bivirkninger i form af træthed, gener fra mave-tarm-kanalen, neuropati og hårtab, som ses efter kemoterapi. Den primære bivirkning er reversibel knoglemarvssuppression, dvs. anæmi, trombocytopeni og leukopeni. Nadir indtræder senere end ved konventionel kemoterapi, først efter 6-8 uger, og persisterer i 1-4 uger. Pga. af denne knoglemarvssuppression er sikkerhedskriterierne for at modtage behandlingen, at patienten skal have mindre end 25% lymfocytinfiltration i knoglemarven, et trombocytalt $> 100 \times 10^9/l$ og neutrofile leukocytter $> 1,5 \times 10^9/l$ [23, 24]. Der er i større opgørelser ikke påvist øget forekomst af myelodysplastisk syndrom eller akut myeloid leukæmi relateret til ⁹⁰Y-IT [25].

DISKUSSION

Med konjugering af radioaktive isotoper til monoklonale antistoffer åbnes mulighed for langt mere målrettet behandling af maligne lymfomer end behandling med kemoterapi, som i en årrække har været hovedmidlet. RIT angriber selektivt celler med linjespecifikke overfladeantigener, hvorved toksiciteten begrænses betydeligt.

⁹⁰Y-IT har vist sig effektivt til relaps af FL, og responset holder godt. Der er endvidere holdpunkt for, at tidlig relapsbehandling bedrer effekten yderligere. ⁹⁰Y-IT har i mindre undersøgelser vist sig effektivt ved relaps af mantle-celle-lymfom, og data fra den tredje nordiske mantle-celle-protokol vil formentlig belyse den fremtidige placering af RIT i primærbehandling af denne lymfomtype. Hvad angår behandling af højmalignt B-celle-lymfomer og stamcelletransplantationer er der også evidens for, at ⁹⁰Y-IT har en plads.

Sammenfattende forventes de kliniske indikationer for anvendelse af ⁹⁰Y-IT inden for de næste år at blive afgrænset gennem randomiserede, prospektive, kliniske undersøgelser. Ved maligne lymfoide sygdomme, hvor effekten af rituximab kombineret med kemoterapi umiddelbart synes begrænset eller aftagende, vil der måske på længere sigt være gevinst af denne behandling. RIT er veltålt og medfører ikke den samme knoglemarvstoksicitet som gentagne serier kemoterapi. Dette betyder, at der også vil være behandlingstilbud til yngre svækkede patienter og ældre patienter, som dårligt tåler kemoterapi, eller hvis behandlingen forudsætter dosisreduktion. Med udviklingen af nye og mere potente CD20-antistoffer og antistoffer rettet mod andre membranantigener (f.eks. CD52-antistoffer) må det også forventes, at man fremover kan optimere RIT og formentlig udvide indikationen for anvendelse af dette målrettede behandlingsprincip.

Selvom der ikke foreligger cost-benefit-analyser af ⁹⁰Y-IT vs. konventionel behandling, må det formodes, at RIT vil kunne reducere behovet for hospitalskontakter og hospitalsindlæggelser.

KORRESPONDANCE: Ulf Christian Frølund, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling I, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: ulchfr01@heh.regionh.dk

ANTAGET: 16. november 2010

FØRST PÅ NETTET: 4. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane database of systematic reviews 2007;(4):CD003805.
- Haas RL, Poortmans P, de Jong D et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-80.
- Witzig TE, White CA, Wiseman GA et al. Phase I/II trial of IDECY2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793-830.
- Witzig TE, Gordan LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-9.
- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002;99:4336-42.
- Witzig TE, Molina A, Gordon LI et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007;109:1804-10.
- Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:629-36.
- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5147-50.
- Goff L, Summers K, Iqbal S et al. Quantitative PCR analysis for Bcl-2/IgH in a phase III study of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan as consolidation of first remission in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:6094-100.
- Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7088-94.
- Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: at phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* 2008;9:352-8.
- Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:223-8.
- Zinzani PL, Tani M, Fanti S et al. A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 2008;19:769-73.
- Morschhauser F, Illidge T, Huglo D et al. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:54-8.
- Wang M, Oki Y, Pro B et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5213-8.
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic lymphoma group. *Blood* 2008;112:2687-93.
- Kolstad A, Laurell A, Andersen NS et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM/C with autologous stem cell support as frontline therapy for advanced mantle cell lymphoma – preliminary results from the third Nordic MCL phase II study (MCL3). 51th ASH annual meeting and exposition.
- Krishnan A, Nademane A, Fung HC et al. Phase II trial of transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:90-5.
- Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol* 2007;35:534-40.

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 kritisk syge patient.