

Addendum (Expertenmeinung)

Stellungnahme der Leitliniengruppe

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement

zur Nutzung von Dexmedetomidin nach dem

Rote-Hand-Brief vom 16.06.2022

Stand 11.10.2022

Autor:innen der beteiligten Fachgesellschaften:

federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Dr. Martin Bellgardt, Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Dr. Anja Heymann, Johannes Horter, Prof. Dr. Stefan Kleinschmidt, Dr. Anika Müller, Dr. Christine Müller-Brandes, Prof. Dr. Christian Putensen, Prof. Dr. Claudia Spies, Dr. Nils Schallner, Prof. Dr. Sascha Treskatsch, Prof. Dr. Peter Tonner, Dr. Uwe Trieschmann, Prof. Dr. Frank Wappler, Dr. Björn Weiß

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Dr. Teresa Deffner, Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Herr Carsten Hermes, Dr. Anke Hierundar, Prof. Dr. Andreas Markewitz, Frau Sabrina Sayk, Prof. Dr. Christian Waydhas

weitere beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Prof. Dr. Stephan Freys, Prof. Dr. Wolfgang Hartl, Dr. David Kuppinger

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)

Herr Gerhard Schwarzmann, Herr Enrico Bock

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Dr. Rahel Eckardt-Felmborg, Prof. Dr. Hans-Jürgen Heppner

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Dr. Thomas Fink, PD Dr. Christian Göpel

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Dr. Matthias Kochanek, Prof. Dr. Peter Schellongowski

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Frau Kerstin Böhm

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Dr. Stephan Braune, Prof. Dr. Uwe Janssens

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Herr Martin Grutza, Dr. Christine Jungk

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dr. Andreas Binder, PD Dr. Bernd Kallmünzer, Prof. Dr. Wolfgang Müllges

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

(DGPPN)

PD Dr. Stefan Schröder

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Prof. Dr. Ingo Fietze, Prof. Dr. Maritta Orth

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Dr. Bernhard Gohrbandt

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Prof. Dr. Michael Schäfer

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Herr Andreas Fründ

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Dr. Süha Demirkaca, Dr. Lars Garten, Frau Irene Harth, Dr. Matthias Kumpf, Dr. Bernd Mitzlaff, Frau Monika Schindler

Hintergrund

Nach Publikation der DAS-Leitlinie 2021 informieren am 16.06.2022 die Europäische Arzneimittelagentur und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem „Rote Hand Brief“ über eine erhöhte Mortalität bei früher Nutzung von Dexmedetomidin bei Patienten ≤ 65 Jahren (Odds Ratio 1,26; 95 %-KI 1,02 bis 1,56) und empfehlen die Abwägung des zu erwartenden klinischen Nutzens gegen die Risiken im Vergleich zu anderen Sedativa (beruhend auf den Daten der SPICE-III Studie von 2021).

Als S3-LL-Gruppe für „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ kommentieren wir diesen Rote-Hand-Brief und wollen den Bezug zur Langfassung der Leitlinie herstellen.

Wissenschaftliche Datenlage

Die SPICE-III Studie ist eine randomisiert, kontrollierte, open label Studie, die zwei Sedativeregime zur frühen Sedierung vergleicht. Zum einen Dexmedetomidin als primäres, steuerndes Sedativum, zum anderen über GABA-Rezeptoren vermittelte Sedierung (vorwiegend Propofol und Midazolam). Zentrales Ergebnis der Studie ist in einer modifizierten Intention-to-treat Analyse, dass es keinen Unterschied im 90 Tage Überleben zwischen den Gruppen gibt (1). Um die Heterogenität des Behandlungseffektes der frühen Sedierung mit Dexmedetomidin im Detail zu explorieren führten die Autoren eine Bayessche Statistik durch (2). Hier wurde zum einen festgestellt, dass es einen Mortalitätsbenefit für ältere Patienten gibt und im Kontrast dazu, einen Mortalitätsnachteil für junge Patienten. In einer Cluster Analyse konnte exploriert werden, dass die unselektive, frühe Gabe bei nicht-operativen, Patienten unter 65 Jahren und höherer Krankheitsschwere mit einem erhöhten Risiko einhergeht. Neuere Daten zeigen, dass insbesondere der Einsatz von hohen Dosen Dexmedetomidin als primäres, frühes und steuerndes Sedativum in Kombination mit GABAergen Substanzen in dieser Subgruppe mit einem Behandlungsnachteil einhergeht.

Implikationen für die Leitlinie

Die Koordinatoren der Leitliniengruppe haben in einem Treffen mit Professor Y. Shehabi (PI SPICE III) über die publizierten Ergebnisse und noch unpublizierte Daten diskutiert. Im Anschluss hat sich die Leitliniengruppe zu dem Thema ausgetauscht.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zwischen einer tiefen Sedierung (RASS < -1) und einer flachen/keiner Sedierung (Ziel-RASS 0/-1) zu unterscheiden. Die frühe, tiefe Sedierung (Ziel-RASS < -1 bei speziellen Indikationen) liegt ab RASS -4/-5 außerhalb des Indikationsspektrums von

Dexmedetomidin und es gibt in der S3-Leitlinie keine Empfehlung für den Einsatz von Dexmedetomidin in diesem Indikationsspektrum. In der SPICE III Studie waren annähernd 70 % in Kontroll- und Interventionsgruppe mit einem RASS <-2 am 1. Tag behandelt und Dexmedetomidin wurde als primär steuerndes Sedativum in einer Kombinationstherapie mit Propofol/Midazolam eingesetzt. In Summe ist der Einsatz von Alpha-2-Agonisten für diese Indikation in der S3- Leitlinie bislang nicht empfohlen. Potentieller Nutzen (für ältere Patienten) und Risiko (für jüngere Patienten) sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend belegt. Hier stellt die Leitliniengruppe einen Forschungsbedarf fest, der in der Zukunft zu adressieren sein wird.

Bei Ziel-RASS 0/-1 wird aktuell zur Stressreduktion und vegetativen Dämpfung intensivmedizinisch behandelter Patienten die Gabe von Alpha-2-Agonisten empfohlen (Empfehlung: 5.e.1). In der Empfehlung wird bereits auf eine notwendige Indikation zur pharmakologischen Therapie erwähnt und daher erfolgte ein Downgrading. Ein genereller, unselektierter Einsatz ist ausschließlich für nicht-pharmakologische Maßnahmen mit hohem Empfehlungsgrad empfohlen.

Um dem Anwender der Leitlinie die potentiellen Risiken einer Anwendung zur frühen, unselektierten Anwendung in der tiefen Sedierung deutlicher zu machen, gilt folgende Ergänzung:

„Dexmedetomidin sollte nicht zur tiefen Sedierung (Ziel-RASS < -1) bei ≤ 65 jährigen erwachsenen, nicht-operativen Patient:innen eingesetzt werden.

Eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist in dieser Altersgruppe geboten, und bei Gabe einer Dosis $> 0,7\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$.“

(Zustimmung 15/Ablehnung 0/ Enthaltung 5, bei stimmberechtigten Anwesenden 20)

Für den Einsatz von Dexmedetomidin in Spezialindikationen (Delir, Alkoholentzug, Agitation) erfolgt keine Anpassung, da diese nicht in der Studie untersucht worden sind und hier in keiner bekannten Untersuchung ein Nachteil gezeigt werden konnte.

Referenzen

1. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. New England Journal of Medicine, 2019, 380.26: 2506-2517.

2. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. Intensive care medicine, 2021, 47.4: 455-466

Versionsnummer:	5.0
Erstveröffentlichung:	11/2004
Überarbeitung von:	03/2021
Nächste Überprüfung geplant:	03/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online