



16.06.2022

## **Dexmedetomidin: Risiko von erhöhter Mortalität bei Intensivpatienten $\leq$ 65 Jahren**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von dexmedetomidinhaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### ***Zusammenfassung***

- **Die Studie SPICE III war eine randomisierte klinische Studie, in der die Wirkung einer Sedierung mit Dexmedetomidin auf die Gesamtmortalität mit der Wirkung der "üblichen Standardbehandlung" bei 3904 beatmeten kritisch kranken erwachsenen Patienten auf der Intensivstation verglichen wurde.**
- **Die Anwendung von Dexmedetomidin war im Vergleich zu anderen Sedativa in der Altersgruppe  $\leq$  65 Jahren mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert (Odds Ratio 1,26; 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall 1,02 bis 1,56).**
- **Diese altersbedingte Ungleichheit der Mortalitätsrate war bei Patienten, die aus anderen Gründen als zur postoperativen Versorgung aufgenommen wurden, am ausgeprägtesten. Mit zunehmendem APACHE-II-Score sowie mit jüngerem Alter stieg diese an. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt.**
- **Diese Ergebnisse sollten bei jüngeren Patienten bei der Abwägung des zu erwarteten klinischen Nutzens von Dexmedetomidin im Vergleich zu anderen Sedativa berücksichtigt werden.**
- **Die Produktinformation dexmedetomidinhaltiger Arzneimittel wird um einen Warnhinweis ergänzt, der die Evidenz und Risikofaktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten im Alter von  $\leq$  65 Jahren beschreibt.**

## Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Dexmedetomidinhaltige Arzneimittel werden angewendet für:

- die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS]).
- die Sedierung erwachsener, nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d. h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.

An der von einem akademischen Sponsor durchgeführten Studie SPICE III nahmen 4000 Intensivpatienten teil, die eine invasive Beatmung benötigten und nach dem Zufallsprinzip entweder einer Sedierung mit Dexmedetomidin als primärem Sedativum oder mit der Standardtherapie (Propofol, Midazolam) zugewiesen wurden. Obwohl der Zielbereich der Sedierung eine leichte Sedierung (RASS -2 bis +1) war, waren auch tiefere Sedierungen (RASS -4 bis -5) erlaubt. Die Applikation von Dexmedetomidin wurde je nach klinischem Bedarf nach der Randomisierung noch für bis zu 28 Tage fortgesetzt.<sup>1</sup>

Insgesamt wurden 3904 Patienten in eine Intention-to-treat-Analyse einbezogen. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengefasst. Mit Blick auf die 90-Tage-Gesamt mortalität ergab die Studie keinen Unterschied zwischen der Dexmedetomidin- und der Standardtherapie-Gruppe (Propofol, Midazolam). Das mediane Alter der in die Analyse einbezogenen Patienten lag bei 63,7 Jahren.<sup>1</sup>

In nachfolgenden Analysen wurde ein ungleichmäßiger Behandlungseffekt von Dexmedetomidin festgestellt.<sup>2</sup> Bei Patienten im Alter von  $\leq 65$  Jahren wurde ein erhöhtes 90-Tage-Mortalitätsrisiko beobachtet (Odds Ratio 1,26 [95 % CrI 1,02–1,56]). Der zugrundeliegende Mechanismus ist zwar noch unklar, aber am stärksten ausgeprägt war die altersbedingte Ungleichheit der Auswirkungen auf die Mortalität bei Patienten, die aus anderen Gründen als zur postoperativen Versorgung aufgenommen wurden. Mit zunehmendem APACHE-II-Score sowie mit jüngerem Alter stieg diese an.

Tabelle 1: 90-Tage-Mortalität

	Dexmedetomidin n/Gesamtzahl (%)	Standardtherapie n/Gesamtzahl (%)
Alle Gruppen	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgruppen nach Alter		
$\leq$ medianes Alter 63,7 Jahre	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
$>$ medianes Alter 63,7 Jahre	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Die Produktinformation dexmedetomidinhaltiger Arzneimittel wird um einen Warnhinweis ergänzt, der ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten  $\leq 65$  Jahren beschreibt.

## **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,  
53175 Bonn  
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **dexmedetomidinhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

## **Kontaktinformationen der Unternehmen**

Accord Healthcare GmbH, HansasträÙe 32, 80686 München, [www.accord-healthcare.de](http://www.accord-healthcare.de)

ALTAN PHARMACEUTICALS S.A., C/Colquide 6, portal 2,1ºF-Edificio Prisma, 28230, Las Rozas de Madrid-Madrid, Spain

AS Kalceks, Krustpils iela 53, 1057 Riga Lettland  
(Mitvertrieb: ETHYPHARM GmbH, Mittelstraße 5/5a, 12529 Schönefeld,  
[www.ethypharm.de](http://www.ethypharm.de))

B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-StraÙe 1, 34212 Melsungen, [www.bbraun.de](http://www.bbraun.de)

EVER Pharma GmbH, Oppelner Straße 5, 82194 Gröbenzell, [www.everpharma.de](http://www.everpharma.de)

Mylan Germany GmbH, Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf, [www.mylan.de](http://www.mylan.de)

Orion Pharma GmbH, Jürgen-Töpfer-StraÙe 46, 22763 Hamburg, [www.orionpharma.de](http://www.orionpharma.de)

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)

## **Literaturverzeichnis**

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.