

Kære læsere af DASAIM's E-journal Club.

Det har været et travlt forår men nu er det blevet tid til næste indlæg.

Artiklen der skal læses er

Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R and et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:1460-1468[1].

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2503421>

Baggrund:

Baggrunden for studiet er den høje forekomst af agiteret delirium hos intensiv patienter og det faktum at delirium er associeret med en øget mortalitet og nedsat kognitiv funktion.

Dexmedetomidin er en selektiv α_2 -agonist som med både sederende og analgetisk effekt og har i flere mindre studier vist gavnlige effekt på behandlingen af delirium[2].

Dexmedetomidin er godkendt i EU til sedation af voksne med behov for et sedationsniveau, der ikke er dybere end opvågning ved verbal stimulering (svarende til Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3) (www.Medicin.dk)

Metode:

Studiet er multicenter, dobbelt-blindet, med parallelle-grupper, placebo-kontrolleret og randomiseret.

Intuberede intensiv patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med placebo eller dexmedetomidin for agiteret delirium.

Øvrig behandling var op til den behandlede læge fraset brugen af clonidine som var forbudt.

Studiet blev udført i perioden maj 2011 til december 2013 på 15 intensivafdelinger i Australien og New Zealand.

Patienter blev inkluderet i studiet såfremt den behandelende læge vurderede at patienten havde delirium var af sådan en grad at det var uforsvarligt, at ekstubere patienten. Dette indebærer at patienten skulle opfylde følgende kriterier:

- 1) patienten skulle have behov for fysisk fastholdelse, antipsykotika eller sedation eller både fysisk fastholdelse og medicin
- 2) opfylde kriterier for delirium ved CAM-ICU
- 3) en Motor Activity Assessment Scale (MAAS) score > 5 herved bekræftende agiteret delirium.

For eksklusionskriterier henvises til artiklen.

Medicinen blev administreret af en sygeplejerske og titreret til 0- 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ for at opnå en Richmond Agitation-Sedation Scale score på 0 (årvågen og rolig patient) eller efter instruks fra den behandelende læge.

48 timer efter at være randomiseret og medicininfusionen var begyndt kunne den behandlende læge ordinere open-label dexmedetomidin og studie-medicinen ville blive stoppet.

Efter 7 dages infusion blev det betragtet som behandlingssvigt og infusionen blev stoppet.

Det primære endepunkt var antallet af timer ude af respirator og i live op til 7 dage efter inklusion i studiet.

Der var 21 sekundære endepunkter.

Resultater:

Studiet blev stoppet før tid eftersom firmaet som sponserede studiet og studiemedicinen trak støtten og pga. langsom inklusion.

39 patienter blev inkluderet i dexmedetomidin gruppen og 32 i placebo gruppen.

Patienter i placebo gruppen fik større dosis af studie-medicinen formentligt relateret til ingen effekt af placebo hvorfor dosis blev øget.

Patienter i dexmedetomidin gruppen havde signifikant flere dage i live og ude af respirator sammenlignet med kontrol gruppen. (median, dexmedetomidin 144.8 hours vs 127.5 hours in the placebo group; median forskel mellem grupperne, 17.0 hours [95% CI, 4.0-33.2 hours]; $P = .01$; van Elteren site-adjusted $P = .04$)

Det primære sedativa i alle patienter var propofol, men dosis var signifikant højere i placebo gruppen.

Der var en opioid sparende effekt af dexmedetomidin med en lavere dosis af morfin og fentanyl i dexmedetomidin gruppen.

Et større antal patienter i placebo gruppen blev behandlet med antipsykotika. (65.6% vs 36.8%;; middelforskel mellem grupperne -28.8% [95%CI, -51.3% to -6.3% ; $P = .02$).

Patienterne i dexmedetomidin gruppen blev ekstuberet hurtigere og flere dage uden delirium under deres intensiv ophold.

Diskussion:

Studiet er i tråd med tidligere studier som har vist gavnlige effekter af dexmedetomidin i behandlingen af patienter med delirium[2,3].

I tidligere studier blev dexmedetomidin dog brugt som et sedativa mens dexmedetomidin i aktuelle studie blev brugt til behandling af delirium med propofol som det primære sedativa.

Studiet har dog flere svagheder og spørgsmålet er om fundene kan overføres til en dansk intensiv afdeling.

Hele 33% af patienterne i begge grupper blev udsat for fysisk tilbageholdelse og alle patienter blev behandlet med et sedativa.

Studiet blev stoppet før tid hvilket kan have medvirket til at overvurdere behandlingseffekten. Effekten af Dexmedetomidin vedblev dog efter justering for dette.

De 74 patienter som blev inkluderet i studiet var ud af en total population på >21.000 intensivpatienter. Man kan derfor diskutere den eksterne validitet af dette studie. Det er meget få patienter som dette studie er relevante for.

Patienterne havde lav APACHE II score hvilket understregede at patienter var i bedring og klar til ekstubation, hvorfor kendte bivirkninger som hypotension og bradykardi kan være undervurderet i forhold til hæmodynamisk ustabile patienter.

En Motor Activity Assessment Scale(MAAS) score > 5 var et inklusionskriterie og tiden til en tilfredsstillende MAAS score var et sekundært endepunkt men data vedrørende MAAS score blev faktisk ikke indsamlet hvorfor man kan spekulere og pressionen af de andre opsamlede data.

Reference List

1. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R and et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1460-1468.
2. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. 2015;75:1119-30.
3. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds R and et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307:1151-1160.