

Dexmedetomidin som første valg til at holde tuben på plads - SPICE III trial

Introduktion: Dexmedetomidin er en højselektiv adrenerg α 2-receptoragonist, der i tiltagende grad anvendes til lettere sedation på intensivafdelinger grundet hensigtsmæssig farmakokinetik og mulige positive effekter på respiratorbehandlingsvarighed, comavarighed og på risikoen for udvikling af delirium. Mindre studier har tidligere fundet dexmedetomidin non-inferior i opnåelse af hensigtsmæssigt sedationsniveau i forhold til hhv. propofol og midazolam hos respiratorpatienter på intensiv (1).

SPICE III-forsøget undersøger effekten af dexmedetomidin som det primære sedativa under invasiv respiratorbehandling versus konventionel sedation (propofol, midazolam eller andet sedativa efter klinikernes ønske).

Metode: Klinisk, ublindat, randomiseret multicenterstudie (74 intensivafdelinger i Australien, Irland, Italien, Malaysia, New Zealand, Saudi Arabien, Schweiz og Storbritannien).

Inklusionskriterier: Invasiv respiratorbehandling med forventet varighed forbi næste kalenderdag, aktiv sedation af sikkerheds- eller komfortmæssige årsager.

Eksklusionskriterier: Alder < 18 år, invasiv respiratorbehandling i > 12 timer på intensiv afdeling forud for randomisering, mistænkt eller bekræftet primær akut hjerneskade, blandt andre.

Intervention: Dexmedetomidininfusion efter behov til RASS target -2 til 1 (eller lavere hvis klinisk indiceret), op til en maximal dosering på 1,5 μ g/kg/min. Supplerende propofolinfusion var tilladt. Benzodiazepiner blev frarådet, men var ikke forbudt. Dexmedetomidininfusion blev opretholdt så længe sedation var klinisk indiceret i op til 28 dage efter randomisering.

Kontrolgruppe: Konventionel sedation med propofol, midazolam og/eller andet sedativa efter vanlig praksis til RASS target -2 til 1 (eller lavere hvis klinisk indiceret). Dexmedetomidin skulle undgås om end det var tilladt som *rescue* ved ukontrollerbar agitation.

Analgetisk behandling i begge grupper med fentanyl efter behov. Remifentanyl og clonidin var ikke tilladt.

Primært endepunkt: 90-dages mortalitet.

Sekundære endepunkter: 180-dages mortalitet; proportion af patienter udskrevet til plejehjem eller rehabiliteringscenter; kognitiv funktion og livskvalitet efter 180 dage; og dage uden coma eller delirium, samt respiratorfrie dage ud af de første 28 dage post-randomisering.

Resultater: 4.000 patienter blev randomiseret, 2.001 til dexmedetomidin og 1.999 til konventionel sedation (2.4% trak samtykket til dataregistrering eller var *lost to follow-up* hvorfor hhv. 1.948 og

1.956 patienter blev inkluderet i primære analyse). Baselinekarakteristika var ligeligt fordelt grupperne imellem.

I alt modtog 97,7% af patienterne i interventionsgruppen dexmedetomidin i gennemsnitligt 2,6 dage (IQR, 1,1 til 5,2), og en stor andel modtog endvidere propofol (64,7%), midazolam (2,9%) eller begge dele (6,9%) som supplerende sedativa. Til sammenligning modtog 60,1%, 11,9% og 20,0% hhv. propofol, midazolam eller begge dele i kontrolgruppen, hvori også 11,5% af patienterne fik dexmedetomidin. Det skal bemærkes at de modtagne doser propofol og midazolam i interventionsgruppen var hhv. 9,5 mg/kg (IQR 4,2 til 18,7) og 0,1 mg/kg (IQR 0,0 til 0,4) imod hhv. 17,9 mg/kg (IQR 8,9 til 30,5) og 0,3 mg/kg (IQR 0,1 til 0,7) i kontrolgruppen.

I intention-to-treat analysen var 90-dages mortaliteten 29,1% i begge grupper (justeret risikodifference: 0,0 %-point; 95% CI -2,9 til 2,8; $p = 0,98$).

Dexmedetomidin gruppen havde 1 dag mere ude af respirator end kontrolgruppen (23 versus 22, justeret risikodifference: 1,0 dage; 95% CI 0,4 til 1,6), og en dag mere uden coma eller delirium (24 versus 23, justeret risikodifference: 1,0 dage; 95% CI 0,5 til 1,5). Der var ingen signifikante forskelle i de øvrige sekundære endepunkter.

Flere patienter havde adverse events (AE) og/eller serious adverse events (SAE) i interventionsgruppen herunder bradycardi, hypotension eller *prolonged sinus pause* (asystoli); patienter med en eller flere SAE i interventionsgruppen 52 (2,7%) mod 7 (0,4%) i kontrolgruppen ($p < 0.0001$).

Subgruppeanalyserne viste ingen forskelle grupperne imellem fraset en aldersbetinget effekt på mortaliteten, idet de yngste patienter (alder \leq medianen på 63,7 år) havde en øget mortalitet i dexmedetomidin gruppen (absolut risikodifference: 4,4 %-point, 95% CI 0,8 til 7,9), mens de ældste patienter (alder $>$ medianen) omvendt havde en reduceret mortalitet i denne gruppe (absolut risikodifference: -4,4 %-point; 95% CI -8,7 til -0,1).

Diskussion: SPICE III-forsøget testede for første gang brugen af dexmedetomidin som primære sedativa i en population af invasivt respiratorbehandlede intensivpatienter der var stor nok til at kunne vurdere patientrelevante hårde endemål som mortalitet. Forsøget er overordnet velgennemført.

Forsøget viser med alt tydelighed at dexmedetomidin som oftest ikke er sufficient sederende som monoterapi til patienter under invasiv respiratorbehandling, idet 74,5% af patienterne i interventionsgruppen havde behov for yderligere sedation i form af tillagt propofol, midazolam eller begge dele. Dette kan ses som en studiebegrænsning, men idet denne mulighed var en del af protokollen, og idet de konventionelle sedativa blev brugt i betydeligt lavere dosering end i kontrolgruppen, synes interventionen at være sufficient adskilt grupperne imellem.

Der fandtes ingen forskel i det primære outcome, og eneste forskel i de sekundære outcomes var en relativ ubetydelig reduktion i antallet af respiratorfrie dage, og i antallet af dage uden coma eller delirium. Til gengæld fandtes der betydeligt flere AE'er og SAE'er i dexmedetomidin gruppen, og om end der er tale om et ublindt forsøg, hvor der altid er risiko for overrapportering af relativt svært definerbare adverse events i interventionsgruppen og tilsvarende underrapportering i kontrolgruppen, synes forskellene så betydelige at de bør hejse et rødt flag og indgyde forsigtighed.

Det formentligt mest interessante fund synes at være den aldersbetingede mortalitetsforskel. Forfatterne foreslår selv en ændret eller reduceret metabolisme af de konventionelle sedativa som en plausibel patofysiologisk forklaring på den positive effekt af dexmedetomidin på

overlevelsen i det ældre segment. Da der er tale om blot en ud af seks subgruppeanalyser (foruden den primære overordnede analyse), synes der dog at være en vis risiko for, at der er tale om et tilfældigt fund. Det bliver derfor særdeles interessant om andre forsøg kan genfinde tilsvarende.

Konklusion: SPICE III-forsøget fandt ingen mortalitetsforskel grupperne imellem, og understøtter dermed ikke brugen af dexmedetomidin som det primære sedativa under respiratorbehandling på intensiv afdeling. Forsøget fordrer til gengæld forsigtighed, idet der fandtes flere AE'er og SAE'er i interventionsgruppen.

Forfattere: Olav L. Schjørring og Asger Granfeldt

Reference: N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2506-2517. doi: 10.1056/NEJMoa1904710. Epub 2019 May 19.

PMID: 31112380

1: Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151-1160.