Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n.205 relativo a:

DEXMEDETOMIDINA

Febbraio 2014

DEXMEDETOMIDINA

Indicazioni registrate: Per la sedazione di pz adulti in Unità di Terapia Intensiva che necessitano di un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta alla stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione-Agitazione (RASS).

ATC N05CM18

Regime di fornitura: OSP - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - vietata la vendita al pubblico

Classe di rimborsabilità: C

Procedura registrazione: centralizzata

Confezioni disponibili e Prezzo *(fonte: FarmaDati)*
25 fiale da 2 ml di soluzione concentrata per infusione ev contenente 100 mcg/ml di dexmedetomidina € 1.155*

**prezzo al pubblico*

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (UTI) la sedazione ha l'obiettivo di ridurre i disagi correlati ai trattamenti a cui sono sottoposti, controllare il dolore e rendere tollerabile la permanenza nell'ambiente della terapia intensiva.

I sedativi utilizzati in UTI appartengono essenzialmente alla classe degli agonisti del recettore GABA: propofol e midazolam, (quest'ultimo appartenente alla classe delle benzodiazepine) hanno rappresentato sinora i farmaci maggiormente utilizzati. La posologia e velocità di infusione vengono regolati in base al livello di sedazione desiderato. I protocolli in uso prevedono in genere di associare benzodiazepine o propofol ad un oppioide (es. fentanyl) allo scopo di ottimizzare il controllo del dolore.
Le principali Linee guida internazionali che riguardano la gestione del dolore, della agitazione e del delirium in UTI raccomandano, quando possibile, di perseguire un livello di sedazione non più profondo della sedazione cosciente.[1] La finalità è di:

- limitare l'aumento di morbi-mortalità associato alla sedazione profonda;
- favorire la interazione del paziente con chi lo assiste (personale sanitario e visitatori) in modo da permettere un più rapido recupero.

La valutazione del livello di sedazione viene attuato ad intervalli prefissati nell'arco della giornata dal personale infermieristico che assiste il paziente. A tal fine sono disponibili scale validate; la Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) è una delle più frequentemente utilizzate (vedi allegato 1).
L'uso prolungato del midazolam può portare ad un accumulo del farmaco con necessità di periodiche sospensioni dello stesso per il rischio che una volta sospesa l'infusione si mantenga il livello di sedazione raggiunto per periodi di tempo superiori all'atteso. Per contro il propofol può associarsi, anche se raramente, alla "sindrome da infusione di propofol", con conseguenze cliniche gravi fino all'exitus del paziente.

La sedazione prolungata e profonda rappresenta inoltre un fattore di rischio per delirium, che a sua volta si associa a prolungamento della ospedalizzazione ed aumento della morbi-mortalità. Le stesse Linee Guida raccomandano di valutare routinariamente i pazienti in UTI per la comparsa di delirium. A tal fine viene raccomandato l'utilizzo di scale validate, tra cui la CAM-ICU (vedi allegato 1).

Meccanismo d'azione
La dexmedetomidina (DEX) è un agonista selettivo dei recettori α2-adrenergici che inibisce il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni

nervose simpatiche;[2] possiede attività sedativa, analgesica e ansiolitica (a dosi sub-sedative).
Gli effetti sono presumibilmente mediati dagli α2-adrenocettori del locus coeruleus.
Il farmaco va somministrato per infusione ev, ad una velocità tra 0,2 e 1,4 microgrammi/kg/h (velocità massima di infusione autorizzata).
Non è prevista la somministrazione di una dose di carico; se necessaria, è possibile la somministrazione di propofol o midazolam fino al raggiungimento degli effetti clinici.
Secondo quanto riportato in scheda tecnica l'uso di dexmedetomidina per un periodo superiore a 14 giorni deve essere regolarmente rivalutato.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il dossier registrativo EMA[3] di DEX comprende 3 RCT di fase III, in doppio cieco, in cui il farmaco è stato confrontato con un comparator attivo, rappresentato da propofol o midazolam in pazienti ricoverati in UTI, intubati e ventilati meccanicamente con necessità di sedazione per un periodo superiore alle 24 ore.

Il primo è uno studio di non inferiorità, di piccole dimensioni (pz arruolati: 85) che ha confrontato dexmedetomidina con lo "standard of care" (propofol/midazolam) in pazienti adulti ricoverati in UTI con una aspettativa di permanenza di almeno 48 ore.[4] I pazienti sono stati stratificati per: centro di arruolamento, sedazione in corso al momento dell'arruolamento, target di sedazione (RASS score tra 0 e -3 vs RASS -4) e causa del ricovero (medica vs postoperatorio/trauma). I farmaci sono stati titolati per raggiungere il livello target di sedazione. E' stato somministrato fentanyl per il controllo del dolore. Era prevista la somministrazione di un sedativo "rescue" per raggiungere il livello target di sedazione se tale livello non era raggiunto dal trattamento in corso. Il trattamento è durato fino ad un massimo di 14 giorni; il follow up 45 giorni. L'esito primario valutato era rappresentato dal tempo trascorso in target di sedazione senza il ricorso a farmaci "rescue". Il margine di non inferiorità predefinito era del 10% (relativo) sul rapporto.

Lo studio non ha dimostrato la non inferiorità di DEX vs la standard care, tuttavia poiché l'analisi per sottogruppi ha evidenziato una interazione statisticamente significativa tra i risultati e il livello target di sedazione, gli studi successivi sono stati disegnati per includere solo i pazienti in cui si era evidenziato un possibile beneficio, ovvero quelli in cui l'obiettivo era di ottenere un livello di sedazione cosciente (RASS score tra 0 e -3).

Gli altri 2 RCT, pubblicati sotto forma di unico report, sono studi multicentrici (coinvolti unicamente centri europei) che hanno valutato la DEX (0,2-1,4 mcg/kg/h) vs midazolam (bolo inziale, seguito da una infusione a velocità tra 0,03 e 0,2 mg/kg/h) [studio MIDEX] o vs propofol (bolo inziale, seguito da una infusione a velocità tra 0,8 e 4 mg/kg/h) [studio PRODEX] in pazienti ricoverati in UTI, intubati e ventilati meccanicamente con necessità di sedazione cosciente per almeno 24 h.[5]

In entrambi gli studi i pazienti hanno ricevuto la sedazione fino alla estubazione o per un massimo di 14 giorni e sono stati seguiti per 45 giorni. E' stato somministrato fentanyl per il controllo del dolore ed era consentita la somministrazione di boli di sedativo "rescue"[a] se necessari per raggiungere lo score target di sedazione.

Gli esiti primari erano rappresentati da:

- tempo trascorso in target di sedazione, misurato come tempo trascorso nel range target di sedazione (RASS score tra 0 e -3) **senza il ricorso alla terapia rescue**/durata totale di infusione del farmaco in studio;
- durata totale della ventilazione meccanica

Gli obiettivi primari erano due; il primo per entrambi gli studi era di dimostrare la non inferiorità di DEX vs il comparator nel mantenere il target di sedazione. Il margine prestabilito di non inferiorità era del 15% (relativo).

Il secondo obiettivo primario era di valutare la superiorità di DEX vs comparator nel ridurre la durata della ventilazione meccanica. Era previsto che questa seconda ipotesi venisse verificata solo se dimostrata la non inferiorità nel mantenimento del target di sedazione.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati:

- durata del ricovero in UTI;
- capacità del pz di cooperare con l'assistenza;

[a] Il propofol rappresentava il sedativo "rescue" di 1° scelta nello studio MIDEX; il midazolam nello studio PRODEX.

- capacità del pz di quantificare il dolore sulla scala VAS.

Studi MIDEX e PRODEX – Risultati

Nello studio PRODEX ha interrotto il trattamento il 26,8% dei pz con DEX ed il 23,5% con propofol; nello studio MIDEX ha interrotto il trattamento il 23,5% dei pz con DEX ed il 19,6% con midazolam.

In entrambi gli studi la percentuale di pazienti che ha interrotto per inefficacia è stata circa il doppio con DEX vs comparator.

In questi pz il ricorso ai farmaci rescue (propofol in MIDEX e midazolam in PRODEX) è stato maggiore con DEX che con il comparator.

Esiti 1°:

Tempo in target di sedazione senza ricorso alla terapia rescue: in entrambi gli studi DEX è risultata non inferiore al comparator: in MIDEX il tempo in target di sedazione è stato del 60,7% con DEX vs 56,6% con midazolam (ratio: 1,07 [95% CI 0,97-1,18]) ed in PRODEX del 64,6% vs 64,7% con propofol (ratio: 1,00 [95% CI 0,92-1,08]).

La percentuale di pz in cui è stato somministrato un farmaco rescue di 1° scelta è risultata simile nei gruppi DEX e midazolam in MIDEX (43,8% dei pz con DEX e 45,4% con midazolam); tra DEX e propofol in PRODEX è risultata di 72,5% con DEX vs 64,4% con propofol (ai limiti della significatività statistica).

Durata totale della ventilazione meccanica: non sono state osservate differenze statisticamente significative tra DEX e propofol (mediana: 97 h con DEX e 118 h con propofol).

Per quanto riguarda il confronto DEX/midazolam, la differenza è risultata statisticamente significativa [mediana: 123 h con DEX e 164 h con midazolam]. Secondo gli stessi autori tale dato va interpretato con cautela, in quanto ottenuto considerando i pazienti vivi a 45 giorni (77,6% del totale) per i quali erano disponibili i dati relativi alla durata della ventilazione meccanica per tutto il periodo del follow up. Si ricorda anche che il disegno dello studio prevedeva l'utilizzo di DEX solo per 14 gg.

Esiti 2°:

Durata del ricovero in UTI: non vi sono state differenze statisticamente significative tra DEX e midazolam (8,8 giorni con DEX e 10,1 con midazolam) o tra DEX e propofol (6,8 e 7,7 giorni, rispettivamente).

Capacità del pz di cooperare con l'assistenza e di quantificare il dolore sulla scala VAS: in entrambi gli studi i pazienti trattati con DEX sono risultati maggiormente cooperativi e maggiormente in grado di comunicare il dolore percepito rispetto ai pazienti trattati con il comparator.

Altri esiti valutati

In entrambi gli studi la durata mediana del **ricovero in ospedale** non è risultata significativamente diversa tra DEX ed il comparator (MIDEX: 42 giorni con DEX e 38 con midazolam; PRODEX: 33 giorni con DEX e 38 con propofol). Lo stesso vale per la **mortalità per qualunque causa** al termine del periodo di follow up (MIDEX: 27,3% dei pz con DEX e 21,1% con midazolam; PRODEX: 17,1% dei pz con DEX e 19,4% con propofol).

Nessuno di questi studi ha riportato dati relativamente alla frequenza di comparsa di delirium nei pazienti trattati.

Studio SEDCOM

Un RCT multicentrico in doppio cieco di fase IV ha confrontato DEX (0,2-1,4 mcg/kg/h) con midazolam (0,02-0,1 mg/kg/h) in 375 pazienti di provenienza medica o chirurgica ricoverati in UTI con una aspettativa di ventilazione meccanica e sedazione di almeno 3 giorni, il 60% circa dei quali presentava delirium al momento dell'arruolamento.[6] I sedativi in studio sono stati somministrati entro 96 h dalla intubazione e la sedazione è proseguita fino alla estubazione o ad un massimo di 30 giorni. Nei pazienti che nonostante la titolazione del sedativo non risultavano adeguatamente sedati (target: RASS score tra -2 e +1) era consenta la somministrazione di boli di midazolam (0,01-0,05 mg/kg) ad intervalli di 10-15 minuti fino al raggiungimento di un livello adeguato di

sedazione. L'analgesia è stata ottenuta con la somministrazione di fentanyl. Era consentita la somministrazione di aloperidolo (dosi incrementali da 1 a 5 mg ogni 10-20 minuti, secondo necessità) per il trattamento di agitazione e delirium.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di tempo trascorso nel range target del RASS score (tra -2 e +1).

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: prevalenza e durata del delirium e utilizzo di fentanyl e di midazolam rescue in aperto.

Sono, inoltre, stati valutati la durata della ventilazione meccanica, la durata del ricovero in UTI, la mortalità a 30 giorni e gli eventi avversi.

Risultati

Tempo trascorso nel range target di sedazione (esito 1°): non ci sono state differenze statisticamente significative tra DEX e midazolam (77,3% con DEX vs 75,1% con midazolam; differenza assoluta: 2,2%).

La durata mediana del trattamento con il sedativo è risultata significativamente minore con DEX vs midazolam (3,5 vs 4,1 giorni), principalmente perché i pazienti sono stati estubati prima (tempo mediano alla estubazione: 3,7 giorni con DEX vs 5,6 con midazolam; p=0,01).

Esiti 2°:

Utilizzo di fentanyl e di midazolam rescue in aperto: una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo DEX ha ricevuto midazolam in aperto vs il gruppo in trattamento con midazolam (63% vs 49%; p=0,02); la dose mediana era simile.

Non ci sono state differenze statisticamente significative nel ricorso al fentanyl per l'analgesia tra i 2 gruppi (73,8% dei pz con DEX vs 79,5%), né nella dose mediana utilizzata.

Prevalenza di delirium: è risultata significativamente inferiore nel gruppo DEX vs midazolam (54% dei pz con DEX vs 76,6% con midazolam; differenza assoluta: 22,6%); la differenza è risultata statisticamente significativa sia nei pz con delirium all'arruolamento: differenza assoluta tra DEX e midazolam nella prevalenza di delirium -32,2%, sia nel sottogruppo che non presentava delirium al baseline (differenza assoluta tra DEX e midazolam nella prevalenza di delirium -15,4%).

Altri esiti valutati:

Durata mediana della ventilazione meccanica: non vi sono state differenze statisticamente significative tra DEX e midazolam (5,9 giorni con DEX e 7,6 giorni con midazolam).

Mortalità a 30 giorni: non vi sono state differenze statisticamente significative tra DEX e midazolam (22,5% dei pz con DEX e 25,4% con midazolam).

Revisioni sistematiche

Una revisione sistematica recentemente pubblicata (2013) è stata condotta con l'obiettivo di confrontare sedativi benzodiazepinici (BZD) e non benzodiazepinici (non BZD) in pazienti adulti critici ventilati meccanicamente.[7] (per maggiori dettagli vedi Tabelle delle evidenze in allegato)

La revisione ha incluso 6 studi condotti su un totale di 1.235 pazienti medici o chirurgici ricoverati in UTI, ventilati meccanicamente e sedati farmacologicamente per via ev. Di questi:

- 3 hanno confrontato midazolam vs DEX (studi: MIDEX; SEDCOM; studio pilota su 85 pz di Ruokonen et al. 2009)
- 1 ha confrontato lorazepam vs DEX. Si tratta di uno studio condotto su poco più di 100 pz in cui il comparator benzodiazepinico, rappresentato dal lorazepam, non rappresenta attualmente lo standard of care;
- 1 ha confrontato lorazepam vs propofol
- 1 ha confrontato lorazepam in bolo intermittente vs propofol

L'esito primario era rappresentato dalla durata del ricovero in UTI; gli esiti secondari dalla durata della ventilazione meccanica; dalla prevalenza di delirium; dalla mortalità per qualunque causa sul breve termine (≤45 giorni dalla randomizzazione o durante il ricovero in ospedale).

Risultati

Durata del ricovero in UTI (esito 1°): I sedativi non BZD si associano ad una riduzione statisticamente significativa della permanenza in UTI (in media vs le BZD: -1,6 giorni).

Durata della ventilazione meccanica (esito 2°): I sedativi non BZD si associano ad una riduzione statisticamente significativa della ventilazione meccanica (in media vs le BZD: -1,9 giorni).

Prevalenza di delirium (esito 2°): non vi sono differenze statisticamente significative tra sedativi non BZD e BZD (risk ratio 0,82; 95% CI 0,61-1,11).

Va osservato che questo risultato deriva da 2 soli studi, di confronto tra DEX ed una BZD (lorazepam o midazolam), in cui la prevalenza di delirium è risultata molto diversa: 80% circa dei pazienti nello studio di piccole dimensioni di confronto DEX vs lorazepam, in cui la differenza tra i due bracci non è risultata statisticamente significativa; 54% dei pz con DEX vs 76,6% con midazolam nello studio SEDCOM, di maggiori dimensioni, in cui la differenza è risultata statisticamente significativa (risk ratio: 0,71, 95% CI 0,61-0,83).

Mortalità complessiva a breve termine: non vi sono differenze statisticamente significative tra non BZD e BZD (risk ratio 1,01, 95% CI 0,78-1,30).

Sicurezza

Negli studi, la frequenza di bradicardia è risultata significativamente maggiore con DEX rispetto sia a midazolam (24-42% circa dei pz con DEX vs 12-19% con midazolam)[5,6] che a propofol (24% con DEX vs 10% circa con propofol).[5]

Nello studio PRODEX sono inoltre stati segnalati più frequentemente con DEX vs propofol la comparsa di ipotensione (21,7% dei pz vs 13,8%, rispettivamente), tachicardia (14,9% vs 1,1%), ipertensione sistolica (11,7% vs 0%) e diastolica (5,1% vs 0%).

Linee Guida

Nel 2013 è stato pubblicato l'aggiornamento delle Linee Guida congiunte American College of Critical Care Medicine (ACCM)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)/American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) sul trattamento di dolore, agitazione e delirium nei pazienti adulti ricoverati in UTI,[1] che riportano le seguenti raccomandazioni:

- *Scelta del sedativo*

  le LG suggeriscono che le strategie di sedazione che usano sedativi non-BZD (propofol o DEX) siano preferibili rispetto alla sedazione con BZD (midazolam o lorazepam) per migliorare gli outcome clinici in pazienti meccanicamente ventilati ricoverati in UTI.

- *fattori di rischio per delirium*

  nei pz adulti meccanicamente ventilati in UTI che sono a rischio di sviluppare delirium la sedazione con DEX può associarsi ad una minor prevalenza di delirium vs BZD.

- *Trattamento del delirium*

  le LG suggeriscono di utilizzare DEX in infusione ev continua in luogo di una BZD nei pazienti in UTI con delirium non correlato all'alcolismo o alla sospensione delle BZD, al fine di ridurre la durata del delirium.

Costo della terapia (*elaborato con riferimento al prezzo indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento delle procedure di acquisizione da parte delle strutture sanitarie*)

Una confezione da 25 fiale di DEX contenenti 200 mcg/fiala di principio attivo costa al pubblico 1.155 €.

Il costo del trattamento varia in funzione del peso del paziente, della dose utilizzata per mantenerlo in target di sedazione e della durata della sedazione stessa.

CONCLUSIONI

La dexmedetomidina è un sedativo utilizzabile nei pazienti adulti ventilati meccanicamente ricoverati in UTI quando è necessaria una "sedazione cosciente".

Attualmente midazolam o propofol rappresentano le opzioni di scelta sia per la sedazione cosciente che per la sedazione profonda.
L'uso prolungato del midazolam può portare ad un accumulo del farmaco con necessità di periodiche sospensioni dello stesso per il rischio che una volta sospesa l'infusione si mantenga il livello di sedazione raggiunto per periodi di tempo superiori all'atteso. Per contro il propofol può associarsi, anche se raramente, alla "sindrome da infusione di propofol", con conseguenze cliniche gravi fino all'exitus del paziente.

Nei principali studi in cui la DEX è stata confrontata con midazolam o propofol in pazienti adulti ricoverati in UTI, intubati e ventilati meccanicamente:

- DEX si è dimostrata non inferiore ai comparator in termini di **tempo in target di sedazione senza terapia rescue** in una popolazione di pazienti selezionata il cui target era rappresentato dalla sedazione cosciente (RASS score da 0 a -3);
- la **durata totale della ventilazione meccanica** (compresa la ventilazione non invasiva) sembra essere significativamente ridotta vs midazolam (-41 h), ma non vs propofol,
- il **tempo all'estubazione** è risultato significativamente ridotto con DEX sia rispetto a propofol che a midazolam,
- i pz sono risultati **maggiormente in grado di cooperare e segnalare l'intensità del dolore percepito** con DEX vs il comparator, in base alla valutazione degli infermieri dedicati alla assistenza.

Nello studio SEDCOM, inoltre, con DEX è risultata ridotta la frequenza di **delirium** rispetto al midazolam.

In tutti gli studi è risultato maggiore con DEX il ricorso a dosi supplementari di sedativo rescue rispetto al comparator.

Negli studi MIDEX e PRODEX un quinto circa dei pazienti ha **interrotto il trattamento** con i farmaci in studio e quelli che hanno interrotto per inefficacia sono stati circa il doppio con DEX vs comparator.

In tutti gli studi non ci sono state differenze statisticamente significative tra DEX e comparator nella **durata del ricovero in UTI**, nella **durata complessiva del ricovero ospedaliero** o nella **mortalità.**

Alla luce di tali evidenze la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di dexmedetomidina in PTR per l'uso nella sedazione cosciente (RASS score tra 0 e -3) di pazienti adulti ricoverati in UTI intubati e ventilati meccanicamente per periodi prolungati (durata della ventilazione meccanica stimata ≥ 72-96 h), al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione da utilizzare in questo setting di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Barr J et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. Crit Care Med 2013; 41:263–306.
2. Dexdor®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: febbraio 2014]
3. Dexdor (dexmedetomidine). Assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/002268. EMA/789509/2011. 22 September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002268/WC500115632.pdf [accesso: febbraio 2014]
4. Ruokonen E et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. Intensive Care Med 2009; 35:282–90.
5. Jakob SM et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation. Two Randomized Controlled Trials. JAMA 2012; 307:1151-60.
6. Riker RR et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients A Randomized Trial. JAMA. 2009;301(5):489-499.
7. Fraser GL et al. Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Crit Care Med 2013; 41:S30–S38.

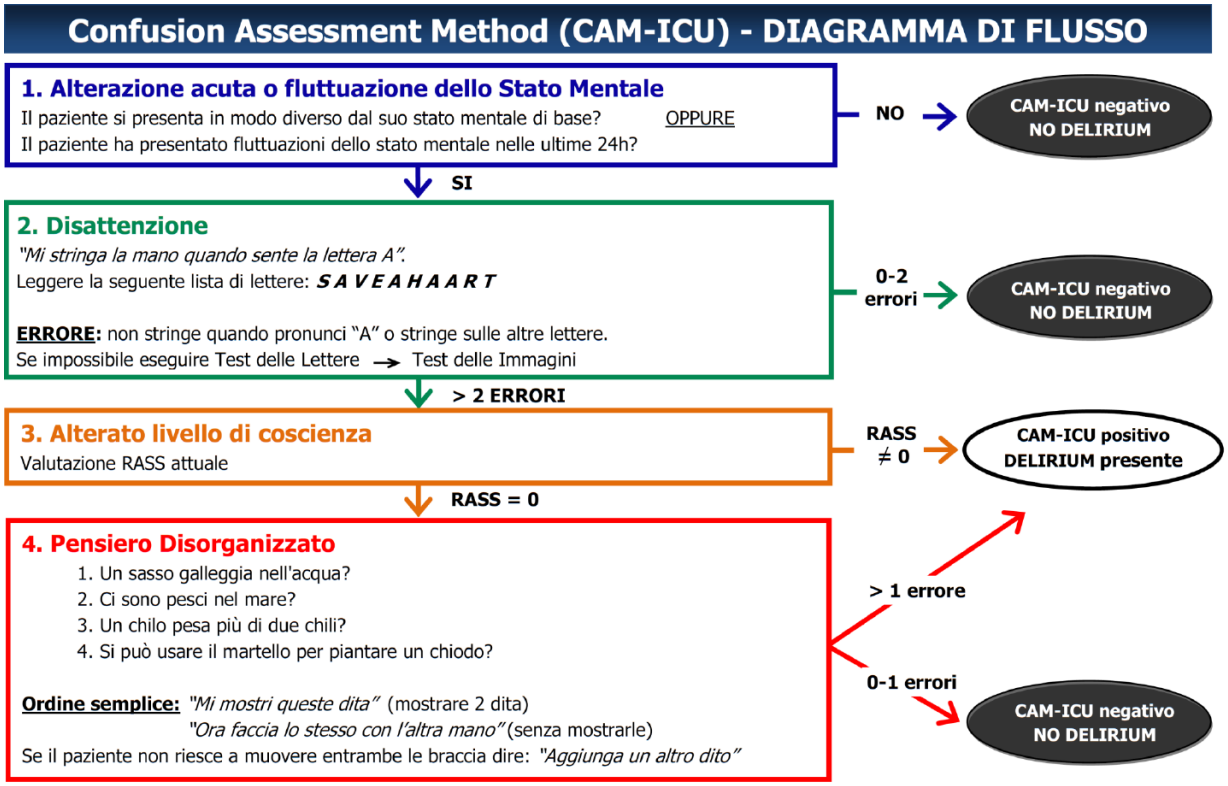
Allegato 1. Scale per la valutazione dello stato di veglia e della presenza di delirium utilizzate negli studi presentati

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) *

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive	
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to *voice* (≥10 seconds)	Verbal Stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to *voice* (<10 seconds)	Verbal Stimulation
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to *voice* (but no eye contact)	Verbal Stimulation
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to *physical* stimulation	Physical Stimulation
-5	Unarousable	No response to *voice or physical* stimulation	Physical Stimulation

CAM-ICU



Allegato 2. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	**Dexmedetomidina**
Documenti registrativi	EPAR EMA
Pubmed*	4 RCT 3 RS, non Cochrane
Cochrane Library	3 RS, non Cochrane
LG	American College of Critical Care Medicine (ACCM)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)/American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (2013)

*** Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:**
RCT: keywords: dexmedetomidine icu sedation **Filters activated:** Randomized Controlled Trial, Humans
NB: ai fini della presente valutazione, tra gli RCT reperiti sono stati selezionati quelli in doppio cieco, di maggiori dimensioni (≥300 pazienti arruolati), che hanno confrontato dexmedetomidina con lo standard of care (midazolam o propofol). Lo studio di Ruokonen E et al. 2009 è brevemente descritto pur non rispondendo al criterio della numerosità campionaria in quanto i risultati hanno condizionato la definizione delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi successivi che hanno valutato la DEX.

RS: keywords: dexmedetomidine icu sedation **Filters activated:** Systematic Reviews, Humans

Stringa utilizzata per la ricerca nella Cochrane Library: dexmedetomidine

Delle 3 RS reperite, ne è stata considerata solo una, in quanto pur non valutando esclusivamente l'efficacia della sola DEX vs gli altri sedativi utilizzati in UTI con analoga finalità è l'unica che presenta entrambe le seguenti caratteristiche:

- ha incluso studi in cui il livello di sedazione veniva valutato mediante la scala RASS ed il target di sedazione da raggiungere era coerente con quello poi autorizzato per la DEX;
- è stata effettuata una metanalisi degli studi relativamente agli esiti valutati.

NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

Tabelle delle evidenze
Dexmedetomidina – Principali studi: MIDEX e PRODEX

	MIDEX e PRODEX RCT multicentrici di non inferiorità in pz sottoposti a sedazione cosciente in UTI. **Margine di non inferiorità:** 15% sula differenza relativa tra DEX e comparator. Analisi PP	
P	**501 pz** **Età mediana (range)** 65 aa. (55-74) **SAPS II mediano (range) :** DEX 46 (36-56) M 45 (34-56) **Princ.le ragione per il ricovero in UTI:** Medica DEX 73,1% pz M 68,1% pz Chirurgica DEX 22,1% pz M 23,1% pz Trauma DEX 4,8% pz M 8,8% pz **Presenza di infezione al ricovero in UTI:** DEX 58,2% pz M 49,4% pz **Insuff. d'organo (SOFA score >2) (% pz):** Respiratorio DEX 59,8% M 61,4% CV DEX 61,0% M 60,2% Renale DEX 14,9% M 16,7% Coagulaz. DEX e M 7,6% Fegato DEX 0,8% M 1,2% **SOFA score tot. mediano (range):** DEX 7,0 (5,0-9,0) M 7,0 (4,0-9,0)	**500 pz** **Età mediana (range)** 65 aa. (55-75) **SAPS II mediano (range) :** DEX 48 (36-55) P 44,5 (35-55) **Princ.le ragione per il ricovero in UTI:** Medica DEX 54,6% pz P 57,9% pz Chirurgica DEX 36,7% pz P 31,2% pz Trauma DEX 8,8% pz P 10,9% pz **Presenza di infezione al ricovero in UTI**: DEX 54,2% pz P 51,4% pz **Insuff. d'organo (SOFA score >2) (% pz):** Respiratorio DEX 65,7% P 63,2% CV DEX 62,2% P 65,2% Renale DEX 9,6% P 9,3% Coagulaz. DEX 4,4% P 7,3% Fegato DEX e P 0,4% **SOFA score tot. mediano (range):** DEX 7,0 (5,0-9,0) P 7,0 (5,5-9,0)
I*	**DEX 0,2-1,4 mcg/kg/h n=249**	**DEX 0,2-1,4 mcg/kg/h n=251**
C*	**Midazolam 0,03-0,2 mg/kg/h n=252**	**Propofol 0,3-4,0 mg/kg/h n=249**
O **1°**	a. Tempo trascorso nel range target di sedazione (RASS score tra 0 e -3) senza il ricorso alla terapia rescue/durata totale di infusione del farmaco in studio b. Durata totale della ventilazione meccanica	
2°	- durata del ricovero in UTI - capacità di cooperare con l'assistenza - capacità di quantificare il dolore sulla scala VAS	
T	**infusione:** fino alla estubazione o ad un max di 14 gg. **Follow up:** 45 gg.	

DEX = dexmedetomidina

Rescue: in MIDEX il propofol; in PRODEX il midazolam

*In entrambi gli studi: permessa la somministrazione concomitante di fentanyl per il controllo del dolore.

Dexmedetomidina – Caratteristiche dei pz arruolati negli studi MIDEX e PRODEX (continua da pag. 10)

		PRODEX		MIDEX	
		Dexmedetomidine (N = 251)	Propofol (N = 247)	Dexmedetomidine (N = 249)	Midazolam (N = 251)
ICU admission characteristics (ITT)					
Clinical need for sedation	n (%)	239 (95.2)	240 (97.2)	234 (94.0)	244 (97.2)
Subjects initially intubated (or tracheotomised)	n (%)	228 (90.8)	227 (91.9)	226 (90.8)	231 (92.0)
Subjects initially ventilated (with inspiratory assistance)	n (%)	230 (91.6)	231 (93.5)	229 (92.0)	233 (92.8)
SAPS II score	Mean ± SD	46.6 ± 14.6	45.2 ± 15.2	47.3 ± 16.6	46.3 ± 16.5
Time category from ICU admission to randomisation, n (%)	0-6 h	19 (7.6)	27 (10.9)	18 (7.2)	11 (4.4)
	6-24 h	87 (34.7)	78 (31.6)	94 (37.8)	84 (33.5)
	>24 h	145 (57.8)	142 (57.5)	137 (55.0)	156 (62.2)
Reason for ICU admission (ITT)					
Main reason for admission to ICU, n (%)	Medical	137 (54.6)	143 (57.9)	182 (73.1)	171 (68.1)
	Surgical	92 (36.7)	77 (31.2)	55 (22.1)	58 (23.1)
	Trauma	22 (8.8)	27 (10.9)	12 (4.8)	22 (8.8)
ICU admission type, n (%)	Emergency	228 (90.8)	218 (88.3)	237 (95.2)	239 (95.2)
	Planned	23 (9.2)	29 (11.7)	12 (4.8)	12 (4.8)
Categorised primary diagnoses for ICU admission (ITT)					
Infections and infestations	n (%)	94 (37.5)	96 (38.9)	97 (39.0)	79 (31.5)
Sepsis	n (%)	60 (23.9)	58 (23.5)	86 (34.5)	77 (30.7)
Respiratory failure	n (%)	39 (15.5)	49 (19.8)	85 (34.1)	87 (34.7)
Other respiratory	n (%)	68 (27.1)	55 (22.3)	74 (29.7)	80 (31.9)
Cardiac and vascular	n (%)	53 (21.1)	57 (23.1)	53 (21.3)	61 (24.3)
Renal failure	n (%)	28 (11.2)	32 (13.0)	22 (8.8)	33 (13.1)
Other	n (%)	50 (19.9)	46 (18.6)	26 (10.4)	26 (10.4)

Dexmedetomidina – Criteri principali di inclusione e di esclusione negli studi MIDEX e PRODEX

	MIDEX	PRODEX
Criteri di inclusione	Età ≥ 18 aa**., ventilazione meccanica invasiva, necessità clinica di sedazione lieve-moderata (sedazione target sulla scala Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS]: da 0=vigile e calmo a −3 = risponde alla stimolazione verbale muovendosi o aprendo gli occhi ma nessun contatto visivo)**, **durata** attesa dell'**infusione** di midazolam/propofol **≥ 24 h** dopo la randomizz., randomizz. entro 72 h dal ricovero in UTI ed entro 48 h dall'inizio della sedazione continua.	
Criteri di esclusione	Patologia neurologica grave acuta, pressione arteriosa media < 55 mmHg nonostante un adeguato rimpiazzo volemico per via e.v. e l'uso di vasopressori, una frequenza cardiaca < 50 bpm/min., blocco della conduzione AV di grado II o III (a meno della installazione di un pacemaker), uso di alfa-2 agonisti o antagonisti nelle 24 h precedenti la randomizz.	

Studi MIDEX e PRODEX – Risultati prinicipali

	MIDEX		PRODEX	
Esiti 1°	**DEX**	**M**	**DEX**	**P**
Tempo in target di sedazione senza rescue/tempo tot. infusione (Esito 1°)	60,7%	56,6%	64,6%	64,7%
Ratio [95% CI]	**1,07 [95% CI 0,97-1,18]**		**1,00 [95% CI 0,92-1,08]**	
Durata tot. ventilaz. mecc. (mediana)	123 h [67-337 h]	164 h [92-380 h]	97 h [45-257 h]	118 h [48-327 h]
Diff. DEX vs comp	P=0,03		NS	

In rosso i risultati che soddisfano l'ipotesi dello studio (esito 1°) / che risultano statisticamente significativi

Esiti 2° - capacità di cooperare con l'assistenza e capacità di quantificare il dolore sulla scala VAS

Table 3. Patients' Arousability, Ability to Communicate Pain, and Ability to Cooperate With Nursing Care

	Adjusted Mean Estimate (95% CI)			
	Dexmedetomidine	Preferred Usual Care	*P* Value[a]	Estimate of Difference (95% CI)
Dexmedetomidine vs midazolam (MIDEX)	(n = 249)	(n = 251)		
Total VAS score[b]	49.7 (45.5 to 53.8)	30.0 (25.9 to 34.1)	<.001	19.7 (15.2 to 24.2)
Can the patient communicate pain?	46.3 (41.7 to 50.9)	24.2 (19.7 to 28.8)	<.001	22.1 (17.1 to 27.1)
How arousable is the patient?	58.2 (53.7 to 62.6)	40.7 (36.3 to 45.1)	<.001	17.5 (12.7 to 22.3)
How cooperative is the patient?	44.8 (40.3 to 49.2)	25.1 (20.8 to 29.5)	<.001	19.7 (14.8 to 24.5)
Dexmedetomidine vs propofol (PRODEX)	(n = 251)	(n = 247)		
Total VAS score[b]	51.3 (46.9 to 55.7)	40.1 (35.7 to 44.6)	<.001	11.2 (6.4 to 15.9)
Can the patient communicate pain?	49.3 (44.5 to 54.2)	35.4 (30.5 to 40.4)	<.001	13.9 (8.7 to 19.1)
How arousable is the patient?	59.1 (54.7 to 63.4)	47.8 (43.4 to 52.3)	<.001	11.2 (6.5 to 16.0)
How cooperative is the patient?	47.2 (42.3 to 52.2)	38.0 (33.0 to 43.0)	<.001	9.2 (3.9 to 14.5)

Abbreviation: VAS, visual analogue scale.
[a] Analysis of covariance with effects for treatment, country, and baseline values.
[b] A higher score represents a better outcome.

Esiti 2° - durata del ricovero in UTI

Altri esiti: durata complessiva del ricovero in ospedale e mortalità

	MIDEX		PRODEX	
Esito 2°				
	DEX	M	DEX	P
Durata **ricovero in UTI** (gg., mediana)	8,8	10,1	6,8	7,7
Ratio [95% CI]	NS		NS	
Altri esiti valutati				
Durata totale del **ricovero in ospedale** (gg., mediana)	42	38	33	38
Diff. DEX vs comp	NS		NS	
Mortalità (a gg. 45)	27,3%	21,1%	17,1%	19,4%
	NS		NS	

Studi MIDEX e PRODEX- interruzioni del trattamento

Variable	Dexmedetomidine N = 251 (ITT) N = 246 (Safety)	Propofol N = 247 (ITT) N = 247 (Safety)	Dexmedetomidine N = 249 (ITT) N = 247 (Safety)	Midazolam N = 251 (ITT) N = 250 (Safety)
	Number (%) of subjects			
Discontinued study treatment	66 (26.8)	58 (23.5)	58 (23.5)	49 (19.6)
Completed study treatment	180 (73.2)	189 (76.5)	189 (76.5)	201 (80.4)
Reason for discontinuation of study treatment				
Lack of efficacy	36 (54.5)	13 (22.4)	23 (39.7)	10 (20.4)
AE/SAE	29 (43.9)	28 (48.3)	23 (39.7)	19 (38.8)
Other reason	7 (10.6)	16 (27.6)	16 (27.6)	21 (42.9)
Protocol violation	1 (1.5)	3 (5.2)	2 (3.4)	2 (4.1)
Non-pharmacological intervention	1 (1.5)	4 (6.9)	-	-

Dexmedetomidina – Principali studi: studio SEDCOM

RCT doppio cieco, multicentrico [**5 paesi (USA, Australia, Brasile, Argentina, Nuova Zelanda) 68 centri**], **N=375** pz medici/chirurgici ricoverati in UTI con una aspettativa di ventilazione meccanica > 24 h **Principali criteri inclusione:** età ≥ 18 aa., intubati e meccanicam. ventilati da < 96 h, aspettativa di essere ventilati e sedati per almeno altri 3 gg. **Principali criteri esclusione**: ricovero in UTI per trauma/ustioni, dialisi, blocco NM per cause diverse dalla intubaz., analgesia spinale/epidurale, anestesia generale nelle 24 h precedenti la somm. del farmaco in studio o pianificata dopo l'inizio della sua infusione, grave patologia del SNC (ictus acuto, convulsioni non controllate, demenza grave), epatite acuta/grave epatopatia (Child-Pugh classe C), angina instabile/IMA, LVEF <30%, freq. cardiaca < 50 bpm, blocco AV di II o III grado.	
P	**Età media (aa.)**: 62,2 **APACHE II score medio:** DEX 19,1 (7,0) Midazolam 18,3 (6,2) **Pz medici** 85,7% **Pz chirurgici** 13,9% **Sepsi gravi:** DEX 74,6% Midazolam 77,1% **Shock:** DEX 32% Midazolam 36,9% **Polmonite** 63,1% **Insuff. epatica:** Child-Pugh A DEX 51,0% Midazolam 44,3% Child-Pugh B DEX 47,3% Midazolam 54,9% **Sedativo assunto prima dell'arruolamento:** BZD DEX 79,9% Midazolam 82,0% Propofol DEX 51,2% Midazolam 45,9% DEX DEX 0,4% Midazolam 1,6% **T mediano tra ricovero in UTI ed inizio infusione farmaco in studio:** DEX 40,6 h M 39,3 h **Delirium all'arruolamento (CAM-ICU +) DEX 60,3% Midazolam 59,3%**
I	**DEX 0,2-1,4 mcg/kg/h (n= 244)**
C	**Midazolam 0,02-0,1 mg/kg/h (n= 122)**
O	**1rio:** % tempo trascorso nel range target del RASS score (tra -2 e +1) **2ri:** prevalenza e durata del delirium, utilizzo di fentanyl e di midazolam rescue in aperto, valutazione del paziente da parte degli infermieri **Altri:** durata della ventilazione meccanica, durata del ricovero in UTI, eventi avversi
T	Trattamento: fino alla estubazione, max 30 gg.

Era permessa la somministrazione di:

- midazolam in aperto se non veniva ottenuta una sedazione adeguata in seguito all'aggiustamento del dosaggio del farmaco in studio
- fentanyl ev al bisogno per l'analgesia
- aloperidolo ev per il trattamento di agitazione e delirium

Studio SEDCOM – Principali risultati: esiti primario e secondari

	SEDCOM	
Esito valutato	**trattamento**	
Esito 1°	**DEX**	**M**
Tempo in target di sedazione/tempo tot. Infusione (%)	**77,3%**	**75,1%**
$\Delta_{DEX\ vs\ M}$ [95% CI]	**2,2% [95% CI -3,2 a +7,5]**	
Esiti 2°		
Delirium – prevalenza° (compl.)	**54%**	**76,6%**
$\Delta_{DEX\ vs\ M}$ valore assoluto, [95% CI]	**22,6% [14% a 33%]**	
Numero medio di gg liberi da delirium*	**2,5**	**1,7**
Uso open label di midazolam (% pz trattati)§	**63%**	**49%**
Uso fentanyl (% pz trattati)§	**73,8%**	**79,5%**

°valutata dagli infermieri mediante il questionario CAM-ICU

*numero di gg. di vita del pz senza delirium durante il trattamento

§ No differenze nella posologia mediana somministrata

Studio SEDCOM – Principali risultati: altri esiti valutati

	SEDCOM	
Esito valutato	**trattamento**	
	DEX	**M**
Tempo mediano alla estubazione in gg. [95% CI]	3,7 [3,1-4,0]	5,6 [4,6-5,9]
Durata mediana permanenza in UTI in gg. [95% CI]	5,9 [5,7-7,0]	7,6 [6,7-8,6]
Mortalità complessiva a 30 gg. (% pz)	22,5	25,4

In rosso le differenze statisticamente significative