



Juni 2022

Arzneimittel Dexmedetomidin: Risiko von erhöhter Mortalität bei Intensivpatienten \leq 65 Jahren

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Dexmedetomidin-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- Die Studie SPICE III war eine randomisierte klinische Studie, in der bei 3904 kritisch kranken erwachsenen Patienten auf der Intensivstation der Effekt der Sedierung mit Dexmedetomidin auf die Mortalität jeglicher Ursache mit jenem der „üblichen Standardtherapie“ verglichen wurde.
- Dexmedetomidin war in der Altersgruppe \leq 65 Jahren mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert als andere Sedativa (Odds Ratio 1,26; 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall 1,02 bis 1,56).
- Am stärksten ausgeprägt war diese Heterogenität des Effekts auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten die aus anderen Gründen als zur postoperativen Versorgung aufgenommen wurden. Mit zunehmendem APACHE-II-Score sowie abnehmendem Alter stieg sie an. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.
- Diese Ergebnisse sollten bei jüngeren Patienten gegenüber dem erwarteten klinischen Nutzen von Dexmedetomidin im Vergleich zu anderen Sedativa abgewogen werden.
- Die Produktinformation Dexmedetomidin-haltiger Arzneimittel wird um einen Warnhinweis ergänzt, der die Evidenz und Risikofaktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten \leq 65 Jahren beschreibt.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Dexmedetomidin-haltige 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 mechanische Beatmung benötigten und nach dem Zufallsprinzip

entweder einer Sedierung mit Dexmedetomidin als primärem Sedativum oder mit der Standardtherapie (Propofol, Midazolam) zugewiesen wurden. Wiewohl 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.¹

Insgesamt wurden 3904 Patienten in eine Intention-to-treat-Analyse einbezogen. Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengefasst. Mit Blick auf die 90-Tage-Gesamtmortalität 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.¹

In nachfolgenden Analysen wurde eine Heterogenität des Behandlungseffekts von Dexmedetomidin festgestellt.² Bei Patienten ≤ 65 Jahren wurde ein erhöhtes 90-Tage-Mortalitätsrisiko beobachtet (Odds Ratio 1,26 [95 % CrI 1,02–1,56]). Der zugrunde liegende Mechanismus ist zwar noch unklar, am stärksten ausgeprägt war die Heterogenität des Effekts auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Alter jedoch bei Patienten, die aus anderen Gründen als zur postoperativen Versorgung aufgenommen wurden. Mit zunehmendem APACHE-II-Score sowie abnehmendem Alter stieg sie 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 Dexmedetomidin-haltiger Arzneimittel wird um einen Warnhinweis ergänzt, der ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten ≤ 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 an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht zu melden unter Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Email nebenwirkung@basg.gv.at oder <https://nebenwirkung.basg.gv.at/>

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.

Kontaktinformation

Diese Arzneimittelinformation betrifft alle Dexmedetomidin-haltigen Arzneimittel und ist von folgenden Firmen erstellt worden.

Übersicht der Zulassungsinhaber / lokalen Repräsentanten:

Produkt	Zulassungsnummer	Zulassungsinhaber	Kontakt
Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EU/1/11/718/001- 002, EU/1/11/718/004, EU/1/11/718/006- 007	Orion Corporation	Orion Pharma (Austria) GmbH Wienerbergstrasse 11/12a 1100 Wien E-mail: oriondrugsafety@notghi.com
Dexmedetomidin Mylan 100 µg/ml – Infusionslösung	138516	Arcana Arzneimittel GmbH	Mylan Österreich GmbH Guglgasse 15 1110 Wien
Dexmedetomidin ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	138792	Teva B.V.	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Donau-City-Straße 11, ARES TOWER, Top 13 1220 Wien Tel.: +43 1 97007-0 E-mail: info@ratiopharm.at
Dexmedetomidin EVER Pharma 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	138005	EVER Valinject GmbH	EVER Valinject GmbH Oberburgau 3 A-4866 Unterach am Attersee E-mail: drugsafety@everpharma.com
Dexmedetomidin Kalceks 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	139166	JSC "Kalceks"	JSC "Kalceks" 71E Krustpils street Riga, LV – 1057, Latvia Phone: +371 67083320 E-mail: kalceks@kalceks.lv
Dexmedetomidin Accord 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	EU/1/19/1418/003 EU/1/19/1418/006 EU/1/19/1418/009	Accord Healthcare S.L.U.	Accord Healthcare GmbH Oberndorfer Strasse 35/1 5020 Salzburg Tel: +43 662 424899-0 E-mail: safety_austria@accord- healthcare.com