



24.10.2022

DEKSMEDETOMİDİN: 65 YAŞ VE ALTI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTALARINDA MORTALİTE RİSKİNDEKİ ARTIŞ

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu;

Bu mektubun amacı, deksmedetomidin'in 65 yaş ve altı yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında mortalite riskinde artışı hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- **SPICE III çalışması, ventilasyon uygulanan 3.904 yetişkin kritik YBÜ hastasında, deksmedetomidin ile sedasyonun tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisini “olağan standart bakım”ın etkisiyle karşılaştıran, randomize bir klinik araştırmadır.**
- **Deksmedetomidin, alternatif sedatiflerle karşılaştırıldığında, 65 yaş ve altı hasta grubunda mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (şans (olupolmamasılık) oranı “odds ratio” 1.26; %95 GA 1.02 - 1.56)).**
- **Yaşa bağlı mortalite üzerindeki etkinin bu heterojenliği, en çok ameliyat sonrası bakım dışındaki nedenlerle yoğun bakıma yatırılan hastalarda belirgindi ve APACHE II skorlarının yükselmesi ile ve azalan yaşla birlikte arttı. Mekanizma bilinmemektedir.**
- **Bu bulgular, daha genç hastalarda alternatif sedatiflere kıyasla deksmedetomidinin beklenen klinik yararına karşı tartılmalıdır.**
- **Deksmedetomidin içeren ürünlerin kısa ürün bilgileri (KÜB), 65 yaş ve altındaki YBÜ hastalarında artan mortalite riskine ilişkin kanıt ve risk faktörlerini içeren bir uyarı ifadesi ile güncellenmektedir.**

Güvenlilik sorunu ile ilgili ayrıntılı bilgiler

Deksmedetomidin, yoğun bakım ünitelerinde tedavi esnasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda endikedir.

Deksmedetomidin, 24 saatten uzun süren infüzyonlar için endike değildir.

Deksmedetomidin;

- Yoğun bakım ünitelerinde, sözel stimülasyona yanıt olarak, uyanmanın gerçekleşmesinden, daha derin bir sedasyon gerektirmeyen yetişkin hastalarda (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Ölçeği (RASS) 0 ilâ - 3'e karşılık gelir),
- Entübe edilmemiş yetişkin hastalarda, sedasyon gerektiren diyagnostik veya cerrahi prosedürler (örn; prosedürel/uyanık sedasyon) öncesinde ve/veya sırasında kullanılır.

Akademi tarafından desteklenen SPICE III çalışmasına mekanik ventilasyon gerekliliği olan 4.000 YBÜ hastası, birincil sedatif olarak deksmedetomidin veya standart bakım (propofol, midazolam) ile sedasyon almak üzere, randomize olarak ayrılmışlardır. Hedeflenen sedasyon aralığı hafif sedasyon (RASS -2 ilâ +1) olmasına rağmen daha derin sedasyon aralığına (RASS -4 ve - 5) da izin verilmiştir. Klinik olarak gerekli olduğunda, deksmedetomidin uygulamasına randomizasyondan sonra 28 güne kadar devam edilmiştir.¹



3.904 hastanın tamamı, tedavi amaçlı analize (ITT; Intention-to-treat) dâhil edilmiştir. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışma, deksmedetomidin ve standart bakım grubu (propofol, midazolam) arasında sonuçta 90 günlük mortalite açısından fark göstermemiştir. Analize dâhil edilen hastaların medyan yaşı 63.7 idi.¹

Sonraki analizlerde, deksmedetomidinin tedavideki etkisinin heterojenliği tespit edilmiştir.² 65 yaş ve altı hastalarda 90 günlük mortalite riskinde artış (odds oranı 1.26 [%95 GA 1.02-1.56]) gözlenmiştir. Bu durumun sebebi henüz belirsiz olsa da, yaştan kaynaklanan mortalite üzerindeki etkinin heterojenliği, ameliyat sonrası bakım dışındaki nedenlerle yoğun bakıma yatırılan hastalarda en belirgindi ve APACHE II skorlarının yükselmesi ile ve azalan yaşla birlikte arttı.

Tablo 1: 90 günlük mortalite

	Deksmedetomidin n / toplam (%)	Standart Bakım n / toplam (%)
Toplam	566/1948 (29.1)	569/1956 (29.1)
Yaşa göre alt grup		
≤ medyan yaş 63.7	219/976 (22.4)	176/975 (18.1)
> medyan yaş 63.7	347/972 (35.7)	393/981 (40.1)

Deksmedetomidin içeren ürünlerin kısa ürün bilgileri (KÜB), 65 yaş ve altındaki yoğun bakım hastalarında artan mortalite riskine ilişkin bir uyarı ifadesi ile güncellenmektedir.

Raporlama gerekliliği:

Deksmedetomidin içeren ürünler reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkât edilmesi ve bu ilaçların kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Referanslar:

1. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al; ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. **Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients.** *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2506-2517. doi: 10.1056/NEJMoa1904710. Epub 2019 May 19. PMID: 31112380.
2. Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe BD, et al; SPICE III Study Investigators. **Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial.** *Intensive Care Med.* 2021 Apr;47(4):455-466. doi: 10.1007/s00134-021-06356-8. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33686482; PMCID: PMC7939103.
3. 16.06.2022 tarihinde EMA tarafından yayınlanan 'Dexmedetomidine: Increased risk of mortality in intensive care unit (ICU) patients ≤65 years' başlıklı Sayın Doktor Mektubu (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/dexmedetomidine-increased-risk-mortality-intensive-care-unit-icu-patients-65-years>)