



Efficacia e sicurezza della Dexmedetomidina per sedazioni prolungate in Terapia Intensiva Pediatrica: studio prospettico multicentrico (PROSDEx)



Francesca Sperotto¹, Maria Cristina Mondardini², Marco Daverio¹, Clara Dell'Oste³, Francesca Vitale⁴, Stefania Ferrario⁵, Federica Ferrero⁶, Maria Pia Dusio⁷, Angela Amigoni¹
for the Pediatric Neurological Protection and Drugs (PeNPAD) Study Group (SARNePI)

Collaboratori: Andrea Pettenazzo¹, Fabio Caramelli², Stefano Furlan³, Giorgio Conti⁴, Ida Salvo⁵, Fabrizio Racca⁷

1. Terapia Intensiva Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italia
2. Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico S.Orsola Malpighi, Università di Bologna, Italia
3. Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Infantile Burlo Garofalo, Università degli Studi di Trieste, Italia
4. Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico A.Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
5. Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano, Italia
6. Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale, Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia
7. Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Infantile C.Arrigo, Alessandria, Italia

Introduzione

- La Dexmedetomidina (Dex) è un *alfa*-agonista adrenergico selettivo con proprietà sedative, analgesiche e ansiolitiche, recentemente approvato dall'Associazione Italiana del Farmaco (AIFA, L.648/96) per sedazioni procedurali al di fuori della sala operatoria e per l'analgo-sedazione difficile in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP).
- Ad oggi non esistono ancora studi prospettici che valutino sistematicamente la sua efficacia, in termini di *comfort* e di *drug sparing*, né la sua sicurezza durante sedazioni prolungate in TIP.

Obiettivi

- Obiettivo primario:** valutare le caratteristiche di utilizzo della Dex, la sua efficacia e sicurezza per sedazioni prolungate in TIP, individuando eventuali fattori di rischio associati ad outcome negativi (sedazione inefficace e comparsa di eventi avversi);
- Obiettivo secondario:** valutare tali variabili sia per indicazioni approvate AIFA sia per quelle non ancora approvate.

Materiali e Metodi

- Disegno:** Studio longitudinale prospettico multicentrico.
- Setting:** 7 centri TIP di terzo livello.
- Periodo:** Gennaio 2016 - Dicembre 2017.
- Popolazione:** soggetti <18 anni ricoverati in TIP che abbiano ricevuto Dex per ≥24 h. Criteri di esclusione: neonati <28 s.g., i soggetti con ipersensibilità nota al principio attivo e le schede con dati incompleti.
- Raccolta e analisi dei dati:** sono state valutate variabili demografiche e cliniche dei pazienti, variabili riguardanti le modalità di utilizzo di Dex (indicazione, dosaggio, durata di infusione, durata di scalo della stessa) e riguardanti l'analgo-sedazione associata (farmaci, dose degli stessi pre- e 24hpost- avvio di Dex). Sono stati valutati sistematicamente, pre- e 24post-, gli score clinici di analgo-sedazione (Comfort Behavior Scale, CBS), astinenza (Withdrawal Assessment Tool-1, WAT-1) e delirium (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD). Ogni evento avverso (EA) potenzialmente associato a Dex è stato registrato. L'EA è stato definito "severo" (EAs) quando ha richiesto un intervento. I dati sono stati analizzati tramite analisi univariata e multivariata (regressione logistica) nei confronti delle misure di outcome.

Risultati

- Centotrentacinque pazienti (età mediana 1.1 anni, range interquartile [RIQ] 0.3-6.0, range 0-17.9 anni) sono stati inclusi nello studio.

- Modalità di utilizzo di Dex:** La Dex è stata utilizzata con le seguenti indicazioni:

Indicazione principale, pazienti, n (%)	
Adiuvante risparmiatore di analgo-sedativi convenzionali	61 (45.2)
Farmaco di prima linea in Ventilazione Non Invasiva	24 (17.8)
Profilassi della sindrome di astinenza	14 (10.4)
Adiuvante al trattamento della sindrome di astinenza	14 (10.4)
Fallimento della sedazione convenzionale	11 (8.1)
Farmaco ponte per l'estubazione	5 (3.7)
Trattamento del delirium	5 (3.7)
Altro: Controllo della frequenza cardiaca	1 (0.7)

- ✓ Undici pazienti (8.1%) hanno ricevuto una dose da carico.
- ✓ La dose infusiva minima è risultata di 0.4 mcg/kg/h (RIQ 0.3-0.4, range 0.1-1.0), la dose infusiva massima di 0.8 mcg/kg/h (RIQ 0.6-1.0, range 0.3-1.7) (Figura 1). L'infusione è stata protratta per un tempo mediano di 96h (RIQ 52-188, range 24-1296) ed è stata scalata in un tempo mediano di 24h (RIQ 4-48, range 1-144).
- ✓ Ventitré pazienti (17.0%) hanno ricevuto Dex come unico farmaco analgo-sedativo; i restanti 112 (83.0%) hanno ricevuto almeno un altro sedativo (nel 96.1% benzodiazepine) o un altro analgesico (nel 99% oppioidi).

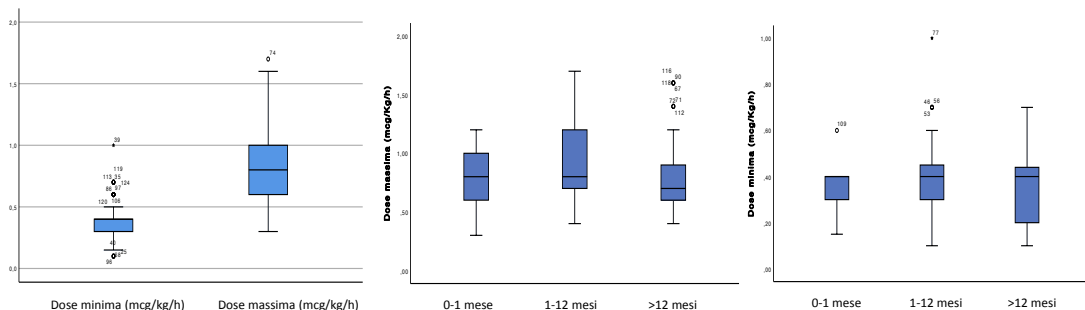


Figura 1. Distribuzione dei dosaggi medi minimo e massimo nel campione e per diverse fasce di età, rappresentati tramite box plot.

Efficacia:

- ✓ Sono state dimostrate una riduzione significativa dei punteggi di CBS, WAT-1, CAPD e una concomitante riduzione significativa delle dosi infusive di benzodiazepina, oppioidi, propofol e ketamina dopo l'avvio di Dex (Figura 2).
- ✓ La prevalenza di sindrome di astinenza pre- e post-Dex ha dimostrato un calo significativo nel tempo ($p < 0.001$).

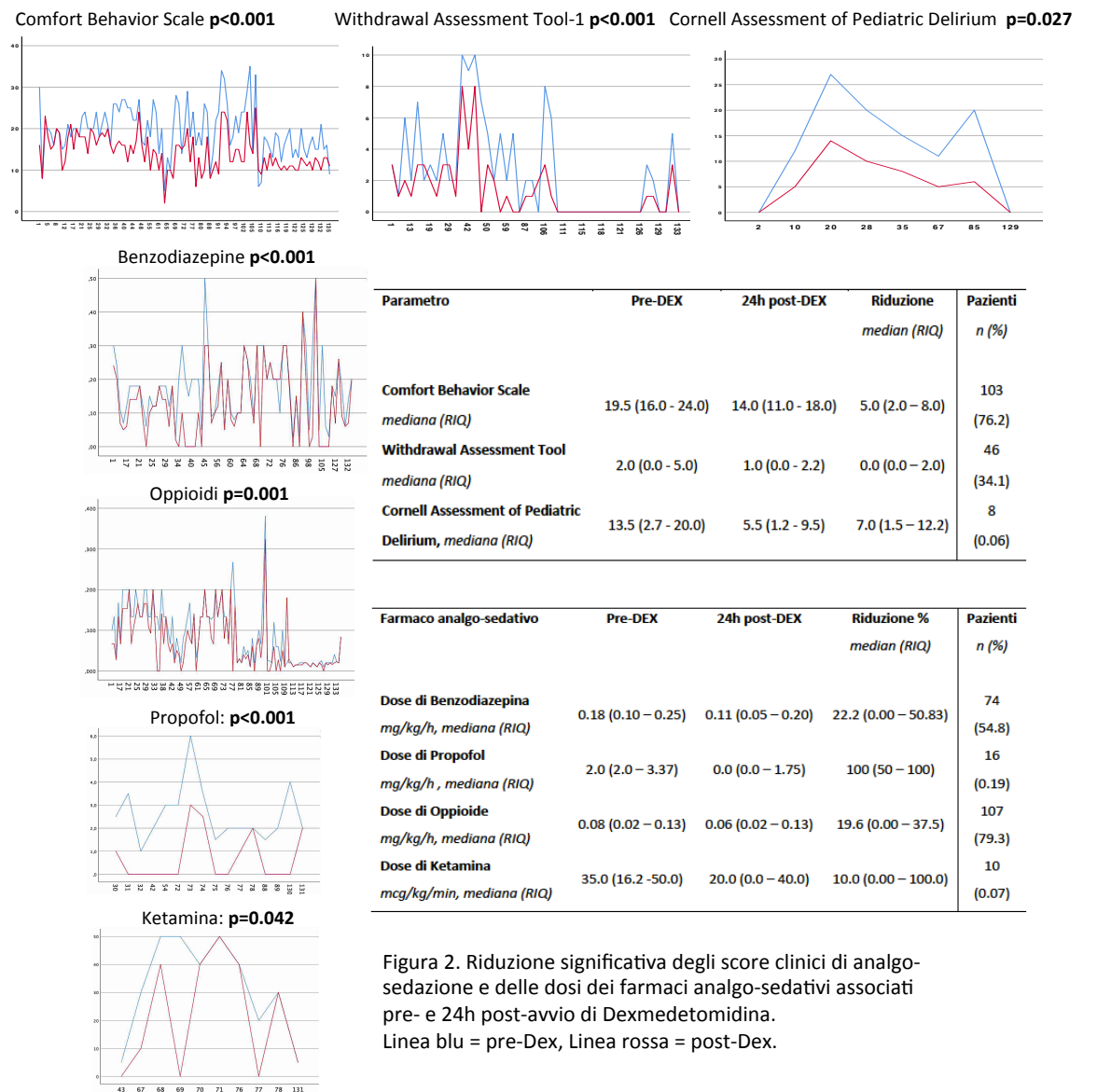


Figura 2. Riduzione significativa degli score clinici di analgo-sedazione e delle dosi dei farmaci analgo-sedativi associati pre- e 24h post-avvio di Dexmedetomidina. Linea blu = pre-Dex, Linea rossa = post-Dex.

Sicurezza:

- ✓ Il 37.0% dei pazienti ha presentato almeno un EA potenzialmente associato a Dex, nel 94.0% dei casi emodinamico (EAe). L'8.9% ha presentato un EAe, nel 100% dei casi emodinamico, ma rapidamente reversibile alla riduzione della dose o alla sospensione del trattamento:

Pazienti presentanti Evento Avverso Severo, n (%)	
Bradycardia senza ipotensione	4 (3.0)
Bradycardia con ipotensione	3 (2.2)
Ipotensione senza bradycardia	4 (3.0)
Iperensione	1 (0.7)
Totale dei pazienti presentanti almeno 1 evento avverso severo	12 (8.9)

Tipologia di intervento	
Riduzione della dose infusiva di Dexmedetomidina	8 (5.9)
Riduzione della dose infusiva di Dexmedetomidina e bolo di fluidi	1 (0.7)
Sospensione dell'infusione di Dexmedetomidina	3 (2.2)

- ✓ Nessun EA è stato caratterizzato da outcome negativo (morte o danno d'organo).
- ✓ All'analisi multivariata, la ventilazione meccanica è risultata significativamente associata all'insorgenza di un EAe ($p = 0.031$); la concomitante terapia con farmaco inotropo-aminergico e con la contemporanea infusione di propofol sono risultate significativamente associate agli EAe ($p = 0.020$ e $p = 0.026$).
- ✓ Non sono stati registrati sintomi compatibili con astinenza da Dex allo scalo o sospensione della stessa.
- ✓ Non sono state dimostrate differenze significative di efficacia o sicurezza tra indicazioni approvate AIFA o non ancora approvate.

Conclusioni

- La Dex è un farmaco analgo-sedativo efficace, sia in termini di *comfort* (miglioramento dello score clinico di analgo-sedazione e possibilità di scalo degli analgo-sedativi associati), sia in termini di riduzione di astinenza e delirium.
- Gli EAe sono principalmente emodinamici e reversibili alla riduzione della dose. La ventilazione meccanica e le concomitanti infusioni di terapia inotropo-aminergica o di propofol sono risultati fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di EAe.
- L'efficacia e la sicurezza sono risultate comparabili sia per indicazioni approvate AIFA sia per quelle non ancora approvate.

Bibliografia

1. Mason KP, Lerman J. Review article: Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg*. 2011;113:1129-1142.
2. Mondardini MC, Astuto M, Amigoni A. The inclusion of dexmedetomidine for specific pediatric indications in the list of medicinal products issued by the National Law 648/96. *Minerva Anestesiol*. 2017.
3. Grant MJ, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, Hall BA, Simone SL, et al. Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure Study Investigators. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children With Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:1131-1141.