

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-030 Isofluran

Stand: März 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Isofluran [zur Sedierung beatmeter Patienten]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isofluran Sedaconda®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Sedaconda ist angezeigt für die Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten.
Propofol N01AX10 Propofol 1 %	Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 1 Monat • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung
Dexmedetomidin N05CM18 Dexmedetomidin B. Braun 100 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Für die Sedierung erwachsener, intensiv-medizinisch 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)). Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d. h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.
Midazolam N05C D08 Midazolam B. Braun 1 mg/ml Injektions-/ Infusionslösung	Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames Sedativum mit folgenden Indikationen: Bei Erwachsenen <ul style="list-style-type: none"> • ANALGOSEDIERUNG (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie • ANÄSTHESIE <ul style="list-style-type: none"> ○ Prämedikation vor Anästhesieeinleitung ○ Anästhesieeinleitung ○ Als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen • SEDIERUNG AUF DER INTENSIVSTATION

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-030 (Isofluran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Referenzen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Sedaconda® ist angezeigt für die Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patienten* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.02.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 762 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

keine

3.2 Cochrane Reviews

keine

3.3 Systematische Reviews

Chen P et al., 2020 [1].

Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To determine whether sedation with DEX affected the duration of mechanical ventilation in adult septic patients

Methodik

Population:

- Erwachsene mit Sepsis oder septischem Schock und mindestens 2 SIRS-Kriterien, die beatmet werden

Intervention:

- Dexmedetomidin

Komparator:

- Propofol, Midazolam, Lorazepam

Endpunkte:

- Primär: Dauer der mechanischen Ventilation
- Sekundär: 28-Tages-Mortalität, beatmungsfreie Tage

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Jan. 2019, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-Tool, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (N=349)

Charakteristika der Population:

- Altersspanne 19-78 J.

Qualität der Studien:

- 2 RCTs mit hohem, 2 mit unklarem Biasrisiko

Studienergebnisse:

- Dauer der mechanischen Ventilation (3 RCTs, N=268), Dexmedetomidin vs. Propofol bzw. Propofol plus Midazolam:
 - Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Beatmungsfreie Tage (2 RCTs, N=264)
 - mehr beatmungsfreie Tage in der Kontrollgruppe: MD 3,57 (95%-KI 0,26;6,89, p=0,03, I²=0%
- 28-Tage-Mortalität (4 RCTs):
 - Geringere Mortalität in der Dex-Gruppe: RR 0,61, 95%KI 0,49;0,94, p=0,02

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our meta-analysis suggest that sedation with DEX in mechanically ventilated adult sepsis or septic shock patients did not improve the duration of mechanical ventilation, but it increased the number of ventilator-free days and reduced 28-day mortality.

Kim HY et al., 2017 [3].

Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to evaluate whether volatile sedation is associated with improved outcomes compared with IV sedation in adult ICU patients

Methodik

Population:

- Erwachsene beatmete Patienten auf Intensivstation

Intervention:

- Inhalative Sedativa: Sevofluran, Isofluran, Desfluran

Komparator:

- Intravenös verabreichte Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Zeit bis Aufwachen, Zeit bis zur Extubation, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Weitere: u.a. Auftreten von Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Mai 2017, durchsuchte Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Web of Science index, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Studienregister, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (N=993), davon 4 RCTs zu Isofluran vs. Midazolam (hier dargestellt)

Charakteristika der Population:

- 3 RCTs auf gemischten, 10 auf chirurgischen Intensivstationen (davon 9 kardiochirurgisch)

Qualität der Studien:

- RoB hoch bei 12 RCTs, niedrig bei 1 RCT

Studienergebnisse:

- Aufwachzeit (4 RCTs, N=181):
 - Kürzer für inhalative Sedativa: MD -80,1 Min., 95%-KI -134,5;-25,6, p=0,004, I²=95% (Interaktion hinsichtlich Dauer der Beatmung </>24 Std.)
- Zeit bis Extubation (4 RCTs, N=181, davon 2 Isofluran, 2 Sevofluran):
 - Kürzer für inhalative Sedativa: MD -196,0 Min., 95%-KI -305,2;-86,8, p<0,001, I²=90% (Interaktion hinsichtlich Dauer der Beatmung </>24 Std.)
- Dauer Aufenthalt Intensivstation (8 RCTs, N=658):
 - Keine signifikanten Unterschiede
- Dauer Aufenthalt Krankenhaus (5 RCTs, N=465):
 - Keine signifikanten Unterschiede
- Risiko für Delirium (4 RCTs, N=467)
 - Risiko geringer für inhalative Sedativa: OR 0,47, 95%-KI 0,23;0,94, p=0,033, I²=0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis found that volatile sedatives administered through the AnaConDa device in the ICU reduced awakening and extubation times compared with IV sedatives.

Kommentare zum Review

Keine Subgruppenanalysen für einzelne inhalative Sedative durchgeführt

Hinweis auf Publikationsbias

Ähnlicher Review: Spence et al. 2017 [7]

Nguyen J et al., 2018 [4].

Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

effects of dexmedetomidine compared to propofol on extubation time, ICU LOS, hospital LOS and in-hospital mortality rates in postoperative adult cardiac surgery patients

MethodikPopulation:

- Erwachsene nach kardiochirurgischen Operationen (CABG, Klappenersatz)

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Propofol

Endpunkte:

- Dauer der Beatmung, Dauer Aufenthalt auf der Intensivstation, Dauer Krankenhausaufenthalt, Krankenhausmortalität

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Nov. 2017, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Embase, Web of Science, ProQuest Nursing and Allied Health Source, Trip Database, ProQuest Dissertations and Theses Global, MedNar, Referenzlisten

Qualitätsbewertung der Studien:

- Critical Appraisal Tools des Joanna Briggs Instituts

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 1 RCT (N=64), 3 retrospektive Kohortenstudien (nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Nur RCT: Pat. nach CABG, Alter 40-75 J.

Qualität der Studien:

- hoch

Studienergebnisse:

- Zeit bis Extubation (1 RCT, N=64):
 - Signifikant kürzer in der Dex-Gruppe: DEX 4,43±0,72 Std. vs. PROP 5,38±0,65 Std., p<0,001

Anmerkung/Fazit der Autoren

In postoperative cardiac surgery patients, dexmedetomidine is associated with a shorter time to extubation, shorter ICU LOS, and shorter hospital LOS compared to propofol.

However, the quality of evidence for these findings is low and no recommendations can be made to change current practice. There is insufficient evidence to determine significant differences in in-hospital mortality rates.

Kommentare zum Review

Keine Einschränkungen bzgl. Studiendesign, retrospektive Kohortenstudien nicht dargestellt

Wang S et al., 2020 [8].

Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To compare the effect of sedation protocols with and without dexmedetomidine on delirium risk and duration in adult patients in intensive care units (ICUs).

Methodik

Population:

- Erwachsene Pat. auf Intensivstation, die sediert werden müssen

Intervention:

- Dexmedetomidin

Komparator:

- Andere Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Risiko für Delirium
- Sekundär: Mortalität während Aufenthalt auf Intensivstation und nach 30 Tagen, Dauer Aufenthalt auf Intensivstation bzw. im Krankenhaus, Dauer der Beatmung, Nebenwirkungen, Kosten

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Sept. 2020, durchsuchte Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, EMBASE, ISI Web of Science, diverse Studienregister, Referenzlisten

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2.0 Tool, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 RCTs

Charakteristika der Population:

- Medianes Alter 41-76 J., ein Drittel der RCTs bezogen auf chirurgische Intensivstationen

Qualität der Studien:

- 7 RCTs mit niedrigem RoB, Rest unklares oder hohes RoB

Studienergebnisse:

- Delirium (33 RCTs, N=9.478):
 - Risiko geringer in Dex-Gruppe: RR 0,63, 95%-KI 0,54;0,75, $p<0,001$, $I^2=65\%$, GRADE: very low
- Mortalität während Aufenthalt auf Intensivstation (7 RCTs, N=859):
 - Kein signifikanter Unterschied
- Krankenhausmortalität (10 RCTs, N=5.829):
 - Kein signifikanter Unterschied
- 30-Tage-Mortalität (5 RCTs, N=1.446):
 - Kein signifikanter Unterschied
- Beatmungsdauer bzw. Zeit bis Extubation (22 RCTs, N=7.657):
 - Vorteil in Dex-Gruppe: MD -1,38 Std., 95%-KI -2,19; -0,56, $p<0,001$, GRADE: low
- Dauer Aufenthalt Intensivstation (26 RCTs, N=7.876):
 - Kürzer in Dex-Gruppe: MD -0,91 Tage, 95%-KI -1,28; -0,54, $p<0,001$, GRADE: very low
- Dauer Aufenthalt Krankenhaus (19 RCTs, N=7.736):
 - Kürzer in Dex-Gruppe: MD -1,98 Tage, 95%-KI -3,41; -0,55, $p=0,007$, GRADE: very low
- Hypotonie (24 RCTs, N=8.392):
 - Höheres Risiko in Dex-Gruppe: RR 1,38, 95%-KI 1,10;1,72, $p=0,004$
- Bradykardie (25 RCTs, N=8.426):
 - Höheres Risiko in Dex-Gruppe: RR 2,29, 95%-KI 1,65;3,17, $p<0,001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study suggested that ICU patients sedated with dexmedetomidine had lower risk of delirium, shorter lengths of hospital and ICU stay, and shorter duration of mechanical ventilation. The use of dexmedetomidine was not associated with reduced all-cause mortality, duration of delirium or ICU costs. Adverse effects, such as hypotension and bradycardia, increased in patients sedated with dexmedetomidine. The quality of evidence for most outcomes was low or very low.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias (Egger-Test)

Peng W et al., 2017 [5].

Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis

Fragestellung

comparison of delirium risk for dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation

Methodik

Population:

- Beatmete Patienten nach operativen Eingriffen

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Midazolam

Endpunkte:

- Postoperatives Risiko für Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe zum Zeitpunkt der Recherche; durchsuchte Datenbanken: PubMed, Web of Science, EMBase, CNKI, CBM, Cochrane Library and WanFang

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=386)

Charakteristika der Population:

- Postchirurgische Patienten

Qualität der Studien:

- 3 RCTs mit hohem RoB, 3 mit unklarem RoB

Studienergebnisse:

- Risiko für Delirium (6 RCTs, N=368):
 - Risiko für Delirium niedriger in Dex-Gruppe: RR 0,20, 95%-KI: 0,09;0,47, p=0,023, I²=61,7%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with midazolam, patients that received dexmedetomidine for postoperative mechanical ventilation sedation had less risk of developing delirium.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias (Egger-Test)

Pereira JV et al., 2020 [6].

Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We comprehensively reviewed existing RCTs and cohort studies comparing dexmedetomidine with propofol sedation in older adult (age >60) ICU patients.

Methodik

Population:

- Ältere Patienten (>60 J.) auf Intensivstationen

Intervention:

- Dexmedetomidine

Komparator:

- Propofol

Endpunkte:

- Primär: Auftreten von Delirium
- Sekundär: Auftreten von Bradykardie, Hypotonie, Dauer der Beatmung, Dauer Aufenthalt Intensivstation bzw. Krankenhaus

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im April 2019; durchsuchte Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Evidence-based Medicine Reviews, International Pharmaceutical Abstracts, Scopus, diverse Studienregister, Referenzlisten; keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Cochrane RoB Tool
- Kohortenstudien: Newcastle Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=944), 2 retrospektive Kohortenstudien (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Alter 62-74 J. (Mittelwert) nach abdominalen oder kardialchirurgischen Eingriffen

Qualität der Studien:

- 4 RCTs mit unklarem, 2 mit hohem RoB

Studienergebnisse:

- Risiko für Delirium (6 RCTs, N=786)
 - Deliriumrisiko niedriger in Dex-Gruppe: RR 0,65, 95%-KI 0,46;0,91, p=0,01, I²=0%
- Auftreten von Hypotonie (5 RCTs, N=756):
 - Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Auftreten von Bradykardie (2 RCTs, N=168):
 - Kein signifikanter Gruppenunterschied
- Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (6 RCTs, N=944):

- Kein signifikanter Gruppenunterschied

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of dexmedetomidine should be considered in older adult ICU patients requiring sedation who are at risk of developing delirium.

Kommentare zum Review

Hinweis auf Publikationsbias

Zhang Z et al., 2017 [9].

Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis

Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit der gebräuchlichen Sedative bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation

Methodik

Population:

- Intensivpflichtige beatmete Patienten

Intervention:

- Midazolam, Dexmedetomidine, Propofol, Clonidin, Lorazepam

Komparator:

- Haloperidol, Morphin, Kombinationen von Sedativa

Endpunkte:

- Primär: Dauer der Beatmung
- Sekundär: u.a. Dauer des Krankenhausaufenthalts, Auftreten von Delirium

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im April 2016; durchsuchte Datenbanken: Medline, Embase, Scopus, ISI Web of Science, Referenzlisten, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 52 RCTs (N=5.590)

Charakteristika der Population:

- Patienten nach Operationen und Patienten mit Notwendigkeit von Langzeitbeatmung

Qualität der Studien:

- 29 RCTs mit hohem RoB, 21 unklares RoB, 2 niedriges RoB

Studienergebnisse:

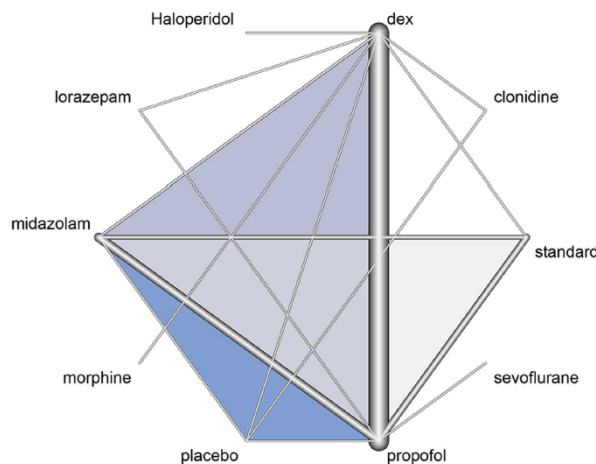


Figure 3. Network of comparators. The nodes in the graph correspond to sedatives and edges display the observed treatment comparisons. The thickness of the edge is proportional to inverse standard error of random effects model comparing two treatments. For example, the dex-propofol comparison appears to be thick, indicating a small standard error for the effect size. Multi-arm studies were highlighted with blue color. For example, there is a study with three arms comprising midazolam, propofol and placebo. The triangle involving these three alternative treatments is filled with blue color.

- Dauer der Beatmung:
 - Jeweils kürzer für Dex vs. Lorazepam, Midazolam und Propofol:
 - Dex vs. Lorazepam: MD 68,74 Std., 95%-KI 18,2;119,3
 - Dex vs. Midazolam: MD 10,2 Std., 95%-KI 7,7;12,7
 - Dex vs. Propofol: MD 3,4 Std., 95%-KI 0,9;5,9
- Auftreten von Delirium:
 - Höheres Risiko für Midazolam vs. Dex: OR 2,47, 95%-KI 1,17;5,19
 - Nicht signifikant höheres Risiko für Propofol vs. Dex: OR 2,14, 95%-KI 0,94;4,89
- Dauer Krankenhausaufenthalt:
 - Kürzer für Dex vs. Propofol: MD 4,62 Tage, 95%-KI 1,15;8,08
- Krankenhausmortalität:
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sedativa

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present study showed that dexmedetomidine was able to reduce MV duration in critically ill patients, as compared to conventional sedatives such as lorazepam, midazolam and propofol. In addition, dexmedetomidine was associated with lower risk of delirium than that of midazolam and propofol. Dexmedetomidine was also associated with shorter hospital LOS than propofol. Propofol showed a shorter MV duration when compared to midazolam, and it has similar risk of delirium to midazolam. There were no significant differences between sedatives in other important outcomes such as mortality, ICU and hospital LOS.

Kommentare zum Review

Hinweise auf Inkonsistenzen zwischen direkten und indirekten Vergleichen

3.4 Leitlinien

DGAI, 2017 [2].

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Leitlinienreport vorhanden (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>)

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche 6/2016 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR

- Entsprechend GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen zur Sedierung sind der Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) entnommen

Unterüberschrift

Empfehlung Sedierung:

5.d.1; Empfehlungsgrad A „soll“	Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung <4mg/kgKörpergewicht/h) erwogen werden.
5.d.2; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden.
5.d.3; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS ≤ -2 eingesetzt werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Empfehlung Deliriumprävention:

2.2 Empfehlungsgrad „kann“	0	Zur Delirprophylaxe können Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir eine low-dose Haloperidol-Prophylaxe erhalten.
5.f.4 Empfehlungsgrad „soll“	A	Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden.
5.f.3 Empfehlungsgrad „sollte“	B	Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten).
5.f.2, Empfehlungsgrad „kann“	0	Bei der Behandlung des Delirs kann niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin eingesetzt werden.
Konsensstärke		Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Referenzen Sedierung:

Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1985-92.

Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:CD009176.

Fraser GL, Devlin JW, Worthy CP, et al. Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine* 2013;41:S30-8.

Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;11:887-902.

Millane TA, BE, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit a crossover study. *Anaesthesia* 1992;47:768-74.

Hanafy. Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2005;21:237-42.

Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesthesia and analgesia* 2001;92:975-83

Referenzen Delirprophylaxe:

Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;301:489-99.

Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2013;67:323-31.

Spies CD, Neuner B, Neumann T, et al. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996;22:286-93.

Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2010;38:428-37.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2021)
am 17.02.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Conscious Sedation"]
2	[mh "Deep Sedation"]
3	(Sedat* OR analgosedat* OR (analgo-sedat*)):ti
4	#1 OR #2 OR #3
5	[mh "Hypnotics and Sedatives"]
6	(Sedat* OR analgosedat* OR (analgo-sedat*)):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	[mh "Intensive Care Units"]
9	((Intensive NEXT Care NEXT Unit*) OR uci*):ti,ab,kw
10	[mh "Respiration, Artificial"]
11	("Artificial Respiration" OR "Mechanical Ventilation" OR weaning):ti,ab,kw
12	[mh "Critical Illness"]
13	[mh "Critical Care"]
14	("Critical NEXT ill*" OR "critical care"):ti,ab,kw
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	#17 with Cochrane Library publication date from Feb 2016 to Feb 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.02.2021

#	Suchfrage
1	Conscious Sedation[mh]
2	Deep Sedation[mh]
3	Sedat*[ti] OR analgosedat*[ti] OR analgo-sedat*[ti]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hypnotics and Sedatives[mh]
6	Sedat*[tiab] OR analgosedat*[tiab] OR analgo-sedat*[tiab]
7	#5 OR #6
8	Intensive Care Units[mh]
9	Intensive Care Unit*[tiab] OR icu[tiab] OR icus[tiab]
10	Respiration, Artificial[mh]
11	Artificial Respiration[tiab] OR Mechanical Ventilation[tiab] OR weaning[tiab]
12	Critical Illness[mh]

#	Suchfrage
13	Critical Care[mh]
14	Critical ill*[tiab] OR critical care[tiab]
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
19	(#18) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2021

#	Suchfrage
1	Conscious Sedation[mh]
2	Deep Sedation[mh]
3	Sedat*[ti] OR analgosedat*[ti] OR analgo-sedat*[ti]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hypnotics and Sedatives[mh]
6	Sedat*[tiab] OR analgosedat*[tiab] OR analgo-sedat*[tiab]
7	#5 OR #6
8	Intensive Care Units[mh]
9	Intensive Care Unit*[tiab] OR icu[tiab] OR icus[tiab]
10	Respiration, Artificial[mh]
11	Artificial Respiration[tiab] OR Mechanical Ventilation[tiab] OR weaning[tiab]
12	Critical Illness[mh]
13	Critical Care[mh]
14	Critical ill*[tiab] OR critical care[tiab]
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#7 AND #15
17	#4 OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
19	(#18) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chen P, Jiang J, Zhang Y, Li G, Qiu Z, Levy MM, et al.** Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):42.
2. **Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).** Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer: 001-021. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf.
3. **Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J.** Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(49):e8976.
4. **Nguyen J, Nacpil N.** Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2018;16(5):1220-1239.
5. **Peng W, Shimin S, Hongli W, Yanli Z, Ying Z.** Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2017;12:252-256.
6. **Pereira JV, Sanjanwala RM, Mohammed MK, Le ML, Arora RC.** Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37(2):121-131.
7. **Spence J, Belley-Côté E, Ma HK, Donald S, Centofanti J, Hussain S, et al.** Efficacy and safety of inhaled anaesthetic for postoperative sedation during mechanical ventilation in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(5):658-669.
8. **Wang S, Hong Y, Li S, Kuriyama A, Zhao Y, Hu J, et al.** Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021;69:110157.
9. **Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H.** Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:44979.

2021-B-030

Stellungnahme der DIVI nach §35a Abs.7 SGB V für den G-BA vom 08.03.2021:

Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patient:innen

Das Management der Sedierung erwachsener, mechanisch beatmeter Patient:innen auf deutschen Intensivstationen ist in der regelmäßig aktualisierten S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ ausführlich abgebildet, die von insgesamt 17 Fachgesellschaften unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gemeinsam konsentiert wird (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>).

Erwachsene, mechanisch beatmete Patient:innen haben keine generelle Indikation zur Sedierung. Die Situation der Beatmung auf der Intensivstation im Gesamtkontext der Erkrankung und der Art der invasiven Beatmung kann eine symptomorientierte Therapie mit Sedativa/Medikamenten mit sedierenden Eigenschaften notwendig machen. Ziel dabei ist trotzdem die maximal mögliche Wachheit des Patienten. Diese symptomorientierte Therapie betrifft vor Allem die Symptome Angst, Agitation, Delir und Schmerzen. Nehmen diese Symptome Überhand drohen den Patienten schwerwiegende Folgen der intensivstationären Therapie wie beispielsweise eine posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) oder das sogenannte Postintensive Care Syndrom (PICS), das mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Daher lautet auch der Leitsatz der DAS-Leitlinie: „Intensivstationäre Patientinnen und Patienten sollen wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an der eigenen Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können“. Im Vordergrund der Therapie zur Beseitigung dieser Symptome im Vordergrund stehen besonders die nicht-pharmakologischen Maßnahmen (tagsüber aktivierende und nachts schlaffördernde Maßnahmen), die sowohl präventiv wie therapeutisch weitgehend ausgeschöpft werden sollen (siehe Abbildung 1). Medikamentös stehen im Vordergrund Wirkstoffe zur Stressbehandlung bzw. vegetativen Dämpfung (insbesondere die Alpha2-Agonisten Clonidin und Dexmedetomidin), Agitationsbehandlung und Anxiolyse (Benzodiazepine, bei langer Wirkdauer Gabe nur bolusweise), der Behandlung psychotischer Symptome (Neuroleptika) und der Rhythmisierung des circadianen Ablaufs (zum Beispiel Melatonin/Melatonin-Analoga).

Liegt eine spezielle, dokumentierte Indikation zur tiefen Sedierung vor, ist diese regelmäßig zu überprüfen. Tiefe Sedierung bedeutet, dass weder Blickkontakt stattfindet, noch eine Reaktion auf Ansprache erfolgt. Die Indikationen für die sogenannte tiefe Sedierung lassen sich in primäre und sekundäre Indikationen unterscheiden, wobei die primären vor Allem dem Schutz des Zentralnervensystems (ZNS) selbst dienen. Die sekundären Indikationen zur Sedierung umfassen eine generalisierte Reduktion von Metabolismus und Sauerstoffverbrauch und einer Reduktion der Verletzungsgefahr (dazu siehe Abbildung 2).

Dieser bewusste Verzicht auf eine generelle tiefe Sedierung beatmeter Patienten entwickelte sich erst im Laufe der letzten 20 Jahre. Unter der Annahme tiefe Sedierung wäre „ungefährlich“ und notwendig, um eine suffiziente Beatmung zu erzielen, wurden flächendeckend Patient:innen zu tief sediert. Immer mehr Studien belegten jedoch, dass eine nicht notwendige tiefe Sedierung mit einem erhöhten Risiko zu versterben, einer verlängerten Beatmungsdauer und verlängerten Intensiv- und Krankenhausverweildauern einhergehen.

Die Durchführung der tiefen Sedierung erfolgt in der Regel aus einer Kombination eines Opioids (als analgetische Komponente) und einem Hypnotikum (zum Erreichen der Sedierungstiefe). Die Auswahl des Hypnotikums sollte dabei sowohl die Pharmakodynamik zum Erlangen einer ausreichenden Sedierungstiefe wie auch die Pharmakokinetik mit einer bestmöglichen Steuerbarkeit berücksichtigen, um auch ein gezieltes Erwachen wieder zu ermöglichen. Dazu stehen Propofol, inhalative Anästhetika und die Kombination verschiedener Wirkstoffe mit sedierenden Eigenschaften (Hypnotikum plus Ketamin/Alpha 2-Agonist/bolusweise Benzodiazepin) zur Verfügung.

Aktivierende Maßnahmen tagsüber:

- Kommunikation und kognitive Stimulation
 - Frühmobilisierung / Physio- / Ergotherapie / Atemtherapie
 - zeitliche Reorientierung / Uhr / Kalender / Seh- und Hörhilfen
 - Förderung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus (Lichtanpassung / Tageslicht)
 - Ausschöpfung alternativer Kontaktmöglichkeiten bei hygienischer Isolation
 - Einbinden der Familienangehörigen / Besuchszeiten flexibel gestalten oder aufheben
 - Förderung persönlicher Interessen und Fertigkeiten zur Stressreduktion
-

Schlaffördernde Maßnahmen nachts:

- Anbieten von Ohrstöpseln und Schlafbrillen
- Lärmreduktion (Zum Beispiel Lärmampel)
- Lichtanpassung
- nächtliche Beschränkung auf notwendige Maßnahmen (Routinemaßnahmen und planbare Interventionen (Pflege, Arzt) tagsüber durchführen)
- Medikation hinsichtlich des Erhalts der physiologischen Schlafarchitektur überprüfen

Abbildung 1: Aktivierenden und schlaffördernde Maßnahmen (aus der DAS-Leitlinie 2020, AWMF-Leitlinienregister, in Einreichung)

Primäre Indikationen zur Sedierung:

Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch im Gehirn:

- SHT mit ICP
- Status epilepticus

Sekundäre Indikationen zur Sedierung:

Generalisierte Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch

Verletzungsgefahr durch den Patienten selbst

Verletzungsgefahr durch technische Voraussetzungen

- ARDS Management (cave: zu tiefe Sedierung fördert Respirator-Asynchronizität)
- Akute Schockzustände
- Lagerungstherapie (Bauchlage, Rotorest etc.)
- Immobilisierung im Rahmen von Trauma und operativer Versorgung

Abbildung 2: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung (aus der DAS-Leitlinie 2020, AWMF-Leitlinienregister, in Einreichung)