

# **Nutzen der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin zur postoperativen Delirprophylaxe**



**Diplomarbeit zur diplomierten Expertin Anästhesiepflege NDS HF**

**Brigitte Abegg  
Libellenstrasse 69  
6004 Luzern**

**Abgabe März 2019**

**Mentor: Sven von Niederhäusern**

**XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz  
Klasse 17 H A**

# **Abstract**

## **Ziel der Diplomarbeit**

Laut dem schweizerischen Bundesamt für Statistik (2015) nimmt in der Schweiz demografisch der Anteil der Personengruppe ab 65 Jahren kontinuierlich zu. Da das Alter ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs ist, wird das Thema Delir und Delirprävention in den nächsten Jahren an Relevanz zunehmen. Die Konsequenzen eines Delirs sind höhere Kosten im Gesundheitswesen, eine erhöhte Mortalität und Hilfsbedürftigkeit für die betroffene Person. Durch eine Prävention profitiert in erster Linie der Patient und die Patientin, jedoch auch die Institution durch Kostenreduktion. In dieser Diplomarbeit wird der Nutzen von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe bearbeitet. Dexmedetomidin ist ein neues Medikament, welches einen positiven Einfluss auf die Vermeidung und den Verlauf eines Delirs hat. Das Ziel ist die Wirkung in Bezug auf das Delir aufzuzeigen und auf der Basis der aktuellen Literatur eine Anwendungsempfehlung zu beschreiben.

## **Methodik**

Die Diplomarbeit beruht auf einer Literaturrecherche. Diese wurde auf PubMed, scholar.google und bibnet.org durchgeführt. Die Artikel wurden verglichen und die Kernaussagen flossen in die Arbeit mit ein. Zudem wurden Fachbücher für den Theorieteil verwendet.

## **Ergebnisse**

In den meisten Studien konnte eine signifikante Reduktion der Delirinzidenz unter Dexmedetomidin-Gabe nachgewiesen werden. Nur in einer Studie wird beschrieben, dass Dexmedetomidin keine präventive Wirkung hat. Es wird auch beschrieben, dass deutlich weniger Medikamente zum Unterhalt der Anästhesie benötigt werden. Gerade bei älteren Menschen ist die Gabe von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe sinnvoll, wenn der Mensch mehrere Risikofaktoren für ein Delir aufweist und keine Kontraindikationen bestehen.

## **Schlussfolgerung**

Der Nutzen der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe konnte nachgewiesen werden. Abschliessend konnte keine einzelne Empfehlung bezüglich der Dosierung von Dexmedetomidin gegeben werden. Es stellte sich heraus, dass sich von low-dose bis zu höheren Dosen von Dexmedetomidin der Effekt auf ein Delir nicht signifikant unterscheidet. Die Prävention eines Delirs ist auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll und hilft deutlich Kosten zu reduzieren.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>3</b>
1.1	Hinführung zum Thema .....	3
1.2	Fragestellung .....	3
1.3	Zielsetzung .....	4
1.4	Eingrenzung .....	4
1.5	Methodik .....	4
<b>2</b>	<b>Delir .....</b>	<b>5</b>
2.1	Formen .....	5
2.1.1	Allgemeine Unterteilung des Delirs .....	5
2.1.2	Anästhesierelevante Delirformen .....	6
2.2	Risikofaktoren und Risikopatienten .....	7
2.3	Pathogenese des Delirs .....	8
<b>3</b>	<b>Dexmedetomidin .....</b>	<b>10</b>
3.1	Wirkung .....	10
3.2	Wirkung im Zusammenhang mit dem Verabreichungszeitpunkt .....	11
3.2.1	Vorteil der präoperativen Gabe von Dexmedetomidin .....	11
3.2.2	Vorteil der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin .....	12
3.2.3	Vorteil der postoperativen Gabe von Dexmedetomidin .....	12
3.3	Nebenwirkung .....	12
3.4	Einfluss auf Delir .....	13
<b>4</b>	<b>Anwendungsempfehlung .....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Reflexion .....</b>	<b>20</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>22</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>23</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>26</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>27</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hinführung zum Thema

Das Thema postoperatives Delir hat für mich einen besonderen Reiz, da ich von meiner Arbeit auf der Abteilung weiss, wie sich ein Delir negativ auf den ganzen Heilungsprozess und die stationäre Behandlung auswirken kann. Die Symptome eines Delirs können sehr vielfältig sein. Gerade mit der zunehmenden Multimorbidität und dem steigenden Alter, nimmt auch das Delirrisiko zu.

In meiner Diplomarbeit möchte ich mich vertiefter mit dieser Thematik auseinandersetzen und versuchen das Thema noch mehr in den Arbeitsalltag im Bereich Anästhesie einzugliedern und wenn möglich Lösungsvorschläge aufzeigen. Das Vermeiden eines Delirs kommt in erster Linie dem Patienten und der Patientin zugute.

Während meinem Nachdiplomstudium konnte ich schon einige Massnahmen zur Prävention eines postoperativen Delirs kennen lernen und anwenden. Insbesondere interessiert mich hierbei der Einsatz von Dexmedetomidin. Ich konnte während meinem Anästhesiepraktikum in der Frauenklinik Sedationen mit Dexmedetomidin machen und weiss, dass es verschiedene Wirkungen hat. In Gesprächen mit Leitenden Ärzten und Ärztinnen der Chirurgie und Kinderanästhesie, erhielt ich schon viele Informationen über Dexmedetomidin. Nun möchte ich mehr über dieses Medikament erfahren. In der Anästhesie ist die Nutzung von Dexmedetomidin ein Off-Label Use. Es hat aber in meinen Augen sehr viel Potential und nachdem ich nun einige Studien darüber gelesen habe, glaube ich, dass es auch in der Anästhesie mehr genutzt werden könnte.

Ich denke, dass gerade die Prävention und Behandlung von deliranten Menschen eine Kostenreduktion und dadurch eine bessere Wirtschaftlichkeit im Krankenhaus zur Folge hat. Die Optimierung der Patienten- und Patientinnenbetreuung, auch aus ökonomischer Sicht, wird ein Thema sein, das in Zukunft immer mehr an Gewicht zunimmt. Aus diesem Grund möchte ich mich in meiner Diplomarbeit vertieft mit der Möglichkeit auseinandersetzen, wie ein Delir präventiv behandelt werden kann.

## 1.2 Fragestellung

Wie ist der Nutzen der Dexmedetomidinverabreichung zur Prophylaxe eines postoperativen Delirs bei Patienten und Patientinnen mit Allgemeinanästhesie?

### **1.3 Zielsetzung**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sind mögliche Risikofaktoren eines Delirs beschrieben. Die Wirkung von intraoperativ appliziertem Dexmedetomidin zur Prophylaxe eines Delirs wird dargelegt und die Anwendungsempfehlung auf Basis der aktuellen Literatur beschrieben.

### **1.4 Eingrenzung**

In dieser Diplomarbeit wird das Thema Delirprophylaxe mittels Dexmedetomidin gegeben behandelt. Die Arbeit beschränkt sich auf erwachsene Patienten und Patientinnen, im Rahmen eines normalen perioperativen Settings in Allgemeinanästhesie mit ASA 1-3. Die Patienten und Patientinnen werden je nach Allgemeinzustand postoperativ im Aufwachraum oder auf der Intensivstation weiter betreut.

### **1.5 Methodik**

Die Methodik der Diplomarbeit beruht auf Literaturrecherche. Die angeführten Artikel im Literaturverzeichnis dienen zur Bearbeitung. Die angegebene Literatur im Quellenverzeichnis wurde über [bibnet.org](http://bibnet.org), [scholar.google.ch](http://scholar.google.ch) und PubMed recherchiert. Die Artikel werden miteinander verglichen und die Kernaussagen fließen in die Diplomarbeit mit ein. Für den Theorieteil wurden auch Fachbücher hinzugezogen.

## 2 Delir

In diesem Kapitel wird näher auf das Thema Delir eingegangen. Dies ist wichtig, um das Verständnis für den Nutzen von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe zu erhöhen. Im Folgenden werden die verschiedenen Formen eines Delirs aufgezeigt. Anschliessend wird eine Darlegung der Risikofaktoren gemacht. Und zum Schluss dieses Kapitels wird eine kurze Übersicht über die Hypothesen der Pathogenese eines Delirs dargelegt.

Das Delir ist keine eigenständige Krankheit, es umfasst viel mehr ein neuropsychiatrisches Syndrom. Dieses Syndrom geht einher mit einer Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit. Es ist gekennzeichnet durch die Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen und der Veränderung der Wahrnehmung. Ein Delir tritt typischerweise innerhalb einiger Stunden oder Tagen auf und ist fluktuierend im Tagesverlauf (Savaskan & Hasemann, 2017). Diesen Symptomkomplex sollte man laut Savaskan et al. (2017) als Zeichen für eine schwere Erkrankung sehen. Gerade bei älteren Patienten und Patientinnen zeigen sich initial zerebrale Dysfunktionen, die im Verlauf beispielsweise auf eine Pneumonie hinweisen könnte.

### 2.1 Formen

Es gibt verschiedene Formen eines Delirs. In den folgenden zwei Unterkapiteln werden die Unterschiede der Formen aufgezeigt. Zuerst eine allgemeine Unterteilung und im Anschluss eine spezifischere Unterteilung für die anästhesierelevanten Formen des Delirs.

#### 2.1.1 Allgemeine Unterteilung des Delirs

Ein Delir kann je nach Ausprägungsform in drei Typen unterteilt werden. Es gibt das hypoaktive Delir, das sich durch Apathie, reduzierten Antrieb und reduzierte motorische Aktivität zeigt. Der zweite Typ ist das hyperaktive Delir. Es zeigen sich Symptome wie Agitiertheit, Unruhe, Halluzinationen, Angst, Reizbarkeit, Schlafstörungen und Rastlosigkeit (Heppner & Zeeh, 2018). Mit 55% ist die Mischform die häufigste Form des Delirs. Diese Form ist gekennzeichnet durch die Vereinigung von hypoaktivem und hyperaktivem Delir, welche sich im Tagesverlauf abwechseln (Lütz, Heymann, Radtke, Spies, 2010).

Beim hyperaktiven Delir, wie auch bei der Mischform, gibt es mehrere Symptome, welche klar einem Delir zugeschrieben werden können. Da sich diese Symptome jedoch bei einem hypoaktiven Delir nicht zeigen, ist diese Form die Delirform mit dem schlechtesten Outcome (Savaskan et al., 2017). Dies erklären Savaskan et al. (2017) dadurch, dass die Möglichkeit besteht, aufgrund der nicht eindeutigen Symptomatik ein Delir nicht zu erkennen und somit auch nicht zu therapieren.

Mehrere Studien zeigen welche Komplikationen ein Delir haben kann. Laut Gallinat, Möller, Moser und Hegerl (1999) zeigt sich in der Praxis, dass Menschen mit einem Delir häufig ihre ursprüngliche kognitive Leistung nicht mehr erreichen. Auch nach Abklingen der Symptome eines postoperativen Delirs, sind die Betroffenen in ihrem Leben weiterhin eingeschränkt. Im Weiteren konnte eruiert werden, dass es zu einer erhöhten Sterblichkeit kommt. Die Mortalität steigt um 12 Prozent gegenüber von nicht-deliranten Patienten. Eine neuere Studie von Köbke (2018) zeigt nun, dass die Mortalität von deliranten Personen noch höher ist als vorher genannt. Die Ein-Jahres-Mortalität wird mit 35-40% genannt. Im Weiteren kommt es zu einer deutlich längeren Verweildauer im Krankenhaus mit erhöhtem Pflegebedarf. Bei betroffenen Personen steigt das Risiko eines Sturzes mit daraus folgenden möglichen Verletzungen. Auch nach dem stationären Aufenthalt bleibt der erhöhte Pflegebedarf häufig bestehen. Die Betroffenen benötigen gegebenenfalls eine ambulante oder stationäre Betreuung.

### **2.1.2 Anästhesierelevante Delirformen**

Die Vielfalt eines Delirs zeigt sich nicht nur in der Erscheinungsform. Im Folgenden wird aufgezeigt, welche Formen des Delirs in Bezug auf das Arbeitsumfeld der Anästhesie von hoher Relevanz sind.

Das postoperative Delir kann sich in drei verschiedenen Formen äussern. Alle drei Formen unterscheiden sich beim zeitlichen Auftreten der ersten Symptome und der Dauer des Delirs. Das Emergence Delirium zeigt sich vorwiegend in der pädiatrischen Anästhesie und ist gekennzeichnet durch einen deliranten Zustand direkt nach der Narkoseausleitung mit einer Dauer von 15-20 Minuten. Beim postoperativen Delir an sich zeigen sich die ersten Symptome bei der Verlegung in den Aufwachraum. Diese Symptome nehmen typischerweise im weiteren postoperativen Verlauf an Intensität zu. Als dritte Unterform ist die postoperative kognitive Dysfunktion zu nennen. In den meisten Fällen treten die ersten Symptome erst ab dem 7. postoperativen Tag auf und können bis zu 1.5 Jahre lang beobachtet werden. Bis anhin konnte nicht geklärt werden, ob diese Unterformen des postoperativen Delirs isoliert voneinander auftreten oder sich gegenseitig beeinflussen könnten (Lütz et al., 2010).

Das Delirium tremens nimmt laut Kleinschmidt (2010) eine Sonderstellung ein. Es kommt bei ca. 15% der alkoholabhängigen Personen innerhalb von 24 Stunden zu einem Alkoholentzugsdelir. Zusätzlich zu den Symptomen eines Delirs kommen bei dieser Form noch vegetative Zeichen wie Schwitzen, Tachykardie und Hypertonie dazu.

## 2.2 Risikofaktoren und Risikopatienten

Wie bei der Pathogenese angesprochen wird, gibt es Risikofaktoren, die die Entstehung eines Delirs begünstigen. Nachfolgend wird auf diese eingegangen und daraus resultierend ergibt sich die Gruppe der Risikopatienten. Das Kennen der Risikofaktoren dient der Früherfassung von Delir gefährdeten Personen. Durch die Erfassung dieser Personen kann eine möglichst frühe Prävention eingeleitet werden.

Hohes Alter, der Schweregrad einer Erkrankung und Gebrechlichkeit sind Risikofaktoren, die zu einem Delir führen können. Bei Menschen mit einer Alzheimererkrankung trat in 56% der Fälle während dem Aufenthalt in einem Krankenhaus ein Delir auf (Savaskan et al., 2017). Vor allem Personen mit neurokognitiven Defiziten, wie beispielsweise Demenz, können an einem Delir erkranken. Aufgrund der Demenz werden delirante Zustände verschleiert oder einer Verschlechterung der Demenz zugewiesen und somit oft nicht richtig therapiert (Heppner et al., 2018). Generell kann aber gesagt werden, dass das Risiko an einem Delir zu erkranken ab 65 Jahren exponentiell ansteigt (Höchter, Tomasi, Von Dossow, 2016). Laut Köbke (2018) sind kognitive Einschränkungen jeglicher Art ein Risikofaktor. Auch Anämie, Depression, Einsamkeit, die fremde Umgebung und Immobilisation können ein Delir begünstigen. Es konnte ermittelt werden, dass der Aufenthalt auf einer Intensivstation zu einem Delir führen kann. Höchter et al. (2016) beschreiben das unruhige Umfeld im Operationssaal und im Aufwachraum als Stressor. Dies erklärt auch die erhöhte Gefahr eines Delirs auf der Intensivstation. Zudem weisen Patienten und Patientinnen auf der Intensivstation deutlich mehr Risikofaktoren auf, als diejenigen auf der Normalstation. Nydahl und Papengut (2011) weisen darauf hin, dass bei Patienten und Patientinnen mit einer schweren Erkrankung, welche das Risiko einer Verschlechterung und Beatmung aufweisen, die Entstehung eines Delirs erhöht ist.

Infektionen, Dehydratation, Sehinderung und Funktionsstörungen der Niere gehören zu den bekannten Risikofaktoren. Die erhöhte Gefahr ein Delir zu durchlaufen wurde insbesondere bei Polypharmazie und Alkoholmissbrauch eruiert (Nydahl et al., 2011). Im Weiteren unterteilen Savaskan et al. (2017) nichtpharmakologische und pharmakologische Risikofaktoren. Die nichtpharmakologischen Risikofaktoren zeigen sich auf die betroffene Person bezogen, dies können ein abrupter Rauchstopp, Anwendung von Fixiermassnahmen und Stresssituationen sein. Bei den pharmakologischen Risikofaktoren zeigt sich, dass potentiell alle Substanzen ein Delir auslösen können. Substanzen wie Benzodiazepine, anticholinerg wirkende Medikamente, trizyklische Antidepressiva, H<sub>2</sub>- Rezeptor Antagonisten und Opiate konnten jedoch als gesicherte Risikofaktoren eruiert werden.

Es besteht die Hypothese von Höchter et al. (2016), dass alle Menschen, die eine Anästhesie aufgrund einer Operation benötigen, delirgefährdet sind. Für den Patienten oder die Patientin bedeutet eine Operation in den meisten Fällen Stress. Hinzu kommt die



Wirkung der Medikamente für die Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie. Häufig ist der Patient oder die Patientin auch einer längeren Flüssigkeitskarenz ausgesetzt und diese konnte laut Höchter et al. (2016) als delirogen identifiziert werden. Nach Heppner et al. (2018) zählen chirurgische Eingriffe, akute Infektionen und akuter Blutverlust zu Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs. Haller (2015) äussert, dass eine Transfusion von mehr als 1000 ml Fremdblut ein Delir begünstigen kann.

Schwarber (2018) konnte aufzeigen, dass Menschen mit ungewohnten medizinischen Massnahmen, wie beispielsweise Infusionstherapie oder liegendem Dauerkatheter, ein erhöhtes Risiko haben ein Delir zu entwickeln. Laut Savaskan et al. (2017) fehlen häufig bekannte Merkmale um sich zu orientieren, was für die betroffene Person verwirrend wirken kann. Hinzu kommt eine mögliche soziale Isolation aufgrund dem Anreiseweg für die Angehörigen und den eingeschränkten Besuchszeiten.

### **2.3 Pathogenese des Delirs**

Laut Singler, Hafner und Sieber (2010) ist das Wissen über die Pathogenese eines Delirs weiterhin gering. Es wird von verschiedenen Möglichkeiten ausgegangen, die ein Delir begünstigen können. Da es sich bei einem Delir um ein Syndrom handelt, sind mehrere Faktoren nötig um dieses zu begünstigen. Abgesehen vom pathologischen Hintergrund, werden vor allem die Risikofaktoren und Stressoren beachtet. So zeigt sich, dass bei einer Person mit einer demenziellen Entwicklung eine einmalige Medikamentengabe genügt um ein Delir auszulösen, dass bei gesunden Menschen aber deutlich mehr Stressoren benötigt werden.

In der neueren Studie von Singler und Frühwald (2014) wird von vier verschiedenen Hypothesen geschrieben, die im Folgenden kurz erläutert werden. Eine Hypothese stützt sich auf der Möglichkeit des Vorliegens einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Diese Dysregulation geht mit einer Erhöhung des Kortisolspiegels einher. In diesem Fall ist es die Stresshypothese, welche die Entstehung eines Delirs begünstigen kann. Auch nach Schmitt und Pajonk (2008) ist die Stresshypothese eine mögliche Erklärung. Sie erweitern diese jedoch durch endo- und exogen bedingtem Hyperkortisolismus. Beide Mechanismen können potentiell ein Delir auslösen.

Die zweite Hypothese ist das Vorliegen eines Ungleichgewichts bei den Neurotransmittern. Wobei Acetylcholin und Dopamin die Hauptrolle in dieser Theorie spielen. Es wird davon ausgegangen, dass es zu einem Mangel an Acetylcholin und einem Überschuss an Dopamin kommt. Durch den anticholinergen Zustand wird die Entstehung eines Delirs gefördert. Dies würde auch die delirogene Wirkung von anticholinergen Medikamenten erklären (Singler et al., 2014). Auch das dopaminerge System ist an vielen Hirnfunktionen unmittelbar beteiligt. Beispielsweise konnte bei der hepatischen Enzephalopathie ein endogener

Dopaminüberschuss nachgewiesen werden, der wiederum zu einem Delir führt. Ein weiteres Indiz, welches für die Beteiligung des Dopaminsystem an der Entstehung eines Delirs spricht, ist die Besserung des deliranten Zustandes unter Haloperidolgabe. Haloperidol ist ein D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptorantagonist und verhindert zentral die Freisetzung von Dopamin (Schmitt et al., 2008).

Die Entzündungshypothese zeigt auf, dass im Verlauf einer systemischen oder zentralnervösen Entzündung zahlreiche Zytokine freigesetzt werden. Diese Zytokine stimulieren die neurale Freisetzung von Dopamin und inhibieren die Freisetzung von Acetylcholin (Schmitt et al., 2008).

Und die vierte Hypothese ist das Vorliegen einer direkten Hirnschädigung, beispielsweise aufgrund einer Hypoxämie oder Ischämie (Singler et al., 2014).

Die Haupttheorie von Singler et al. (2014) setzt aber darauf, dass es ein Zusammenspiel der verschiedenen Mechanismen zur Entstehung eines Delirs benötigt.

### 3 Dexmedetomidin

In der Schweiz ist Dexmedetomidin laut dem Arzneimittelcompendium der Schweiz (Compendium, 2018) nur im intensivmedizinischen Fachbereich zugelassen. Dies bedeutet, dass Dexmedetomidin in der Anästhesie im off-label use gebraucht wird. Von einem Off-Label Use spricht man, wenn ein Medikament von der Arzneimittelbehörde Swissmedic geprüft und zugelassen wurde, jedoch nicht im vorgesehenen Anwendungsbereich verabreicht wird (Interpharma, n.d.)

Im folgenden Kapitel wird die Wirkung von Dexmedetomidin, insbesondere im perioperativen Zeitraum und die Wirkung aufs Delir, wie auch die Nebenwirkungen deklariert.

#### 3.1 Wirkung

Die Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoren gehören zu der Gruppe der Adrenorezeptoren. Diese Adrenorezeptoren sind als Alpha<sub>1</sub>-, Alpha<sub>2</sub>- und Beta-Rezeptoren ubiquitär im Körper vorhanden. Die Stimulation der Adrenorezeptoren erfolgt adrenerg durch Adrenalin und Noradrenalin (Gerresheim & Schwemmer, 2013).

Für den Alpha<sub>2</sub>-Rezeptor sind bis anhin drei Subtypen bekannt. Die Subtypen unterscheiden sich in der Verteilung im menschlichen Körper und in der Wirkung. Dem Alpha<sub>2A</sub>-Rezeptor Subtyp wird die sedierende und analgetische Wirkung zugeschrieben. Alpha<sub>2B</sub>-Rezeptoren wurden bis anhin vor allem in der glatten Gefässmuskulatur detektiert und bewirken eine dosisabhängige Vasokonstriktion. Als dritter Subtyp gibt es den Alpha<sub>2C</sub>-Rezeptor. Dieser nimmt Einfluss auf die psychologischen Verhaltensmuster wie Konzentrationsfähigkeit, Angst und Aggression (Gerresheim et al., 2013).

Dexmedetomidin ist ein selektiver Alpha<sub>2</sub>-Adrenorezeptor-Agonist. Das Verhältnis der Wirkung am Alpha<sub>1</sub>-Rezeptor und Alpha<sub>2</sub>-Rezeptor wird mit 1:1600 beschrieben. Es wirkt vor allem am Alpha<sub>2B</sub>-Rezeptor als Agonist und als partieller Agonist am Alpha<sub>2A</sub>- und Alpha<sub>2C</sub>-Rezeptor. Dexmedetomidin zeichnet sich durch eine spezifische Qualität der Sedierung aus. Diese ähnelt dem natürlichen Schlaf und wird als arousable sedation bezeichnet. Das bedeutet, dass eine mit Dexmedetomidin sedierte Person jederzeit geweckt werden kann, sofern keine anderen Medikamente dies verhindern. Das Wecken der Personen erfolgt auf Ansprache, sie zeigen sich kooperativ und sind in der Lage Aufforderungen zu befolgen. Dexmedetomidin hat einen analgetischen Effekt. Es wird jedoch vermutet, dass dieser Effekt eher durch die Potenzierung der Analgetika und Co-Analgetika hervorgerufen wird, als dass Dexmedetomidin selber eine Analgesie macht. Dexmedetomidin bewirkt in hohen Dosen eine Vasokonstriktion durch die Wirkung am Alpha<sub>2B</sub>-Rezeptor. So kann es bei der Induktion der Sedation initial zu einem Blutdruckanstieg kommen. Sobald die Infusionsrate auf die

Erhaltungsdosis reduziert wird, kann es zu leichter bis moderater Hypotension führen (Ihmsen & Saari, 2012). Die Abbildung 1 zeigt schematisch die Wirkung von Dexmedetomidin (Gertler, Brown, Mitchell, Silviu, 2001).

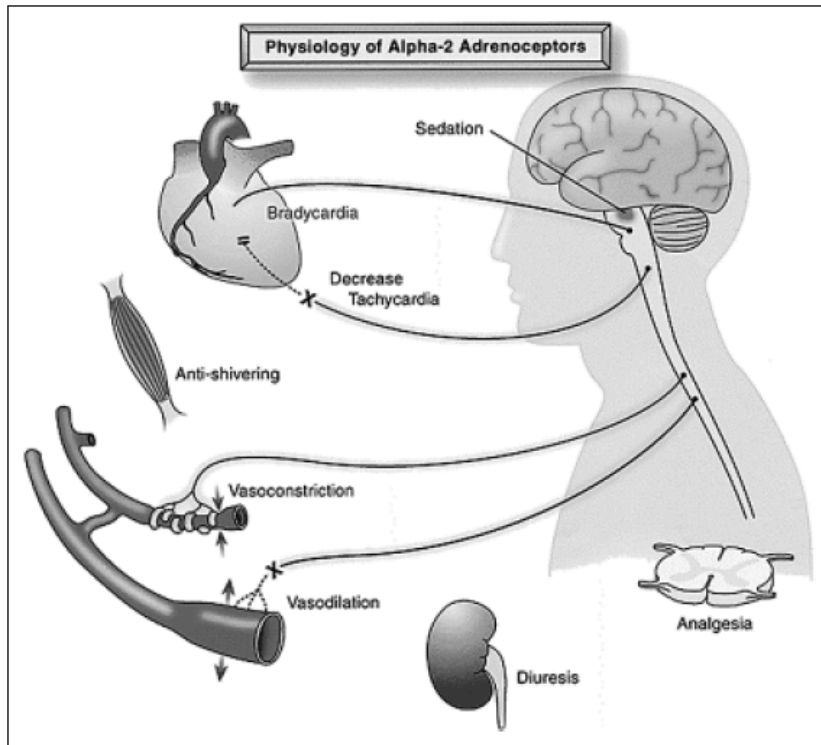


Abbildung 1. Physiologie von Alpha<sub>2</sub>-Adrenorezeptoren

### 3.2 Wirkung im Zusammenhang mit dem Verabreichungszeitpunkt

Gertler et al. (2001) beschreiben in ihrer Studie die Vorteile der Dexmedetomidin-Gabe zu unterschiedlichen perioperativen Zeitpunkten. Im Nachfolgenden werden diese Vorteile zum prä-, intra- und postoperativen Zeitpunkt des Therapiebeginns aufgeführt.

#### 3.2.1 Vorteil der präoperativen Gabe von Dexmedetomidin

Aufgrund der anxiolytischen und sedierenden Wirkung von Dexmedetomidin, kann es sinnvoll sein, dieses als Prämedikation einzusetzen. Insbesondere Menschen mit präoperativem Stress profitieren von einer guten Prämedikation. Die Prämedikation wird nach Beginn der Betreuung durch die Anästhesie mittels Perfusor gestartet und bis zur Induktion der Narkose weitergeführt. Es konnte ermittelt werden, dass die Einleitung einer Anästhesie, wie auch der Unterhalt während der Operation mit weniger Medikamenten geführt werden kann, da Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten die Wirkung von Anästhetika verstärken. Dexmedetomidin senkt den intraoperativen Medikamentenbedarf um 17-30% (Gertler, et al., 2001).

### **3.2.2 Vorteil der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin**

In der Einleitungsphase des Patienten oder der Patientin kann eine Gabe von Dexmedetomidin den Intubationsreiz minimieren. Trotz der bekannten Nebenwirkungen von Dexmedetomidin, kommt es intraoperativ zu einem hämodynamisch stabileren Verlauf der Anästhesie. Es gibt Hinweise darauf, dass Dexmedetomidin durch das Herabsetzen des Herzzeitvolumens die Pharmakokinetik von intravenösen Hypnotika verändern kann. Volatile Anästhetika hingegen sind davon nicht betroffen. Dies würde erklären, warum der Bedarf an Propofol sinkt, der Bedarf an volatilen Anästhetika jedoch fast gleich bleibt. Auch der Opiatbedarf kann durch die Gabe von Dexmedetomidin gesenkt werden. Es kommt unter der Gabe von Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung von Opiaten, durch eine Modulation der Nozizeptoren auf der spinalen Ebene. Die zerebrale Durchblutung wird unter Dexmedetomidin-Gabe um bis zu 25% reduziert. Es scheint jedoch eine neuroprotektive Wirkung zu haben und innerhalb zwei Stunden nach Beendigung der Gabe von Dexmedetomidin ist die zerebrale Durchblutung wieder normalisiert. Es sollte jedoch bei neurologischen Erkrankungen auf eine Gabe verzichtet werden. Dexmedetomidin verändert die thermoregulatorische Reaktion. Es konnte nachgewiesen werden, dass es zu weniger postoperativem Shivering kommt (Gertler et al., 2001).

### **3.2.3 Vorteil der postoperativen Gabe von Dexmedetomidin**

Im postoperativen Setting ist eines der häufigsten Probleme Schmerzen. Durch die Verstärkung der analgetischen Wirkung von Medikamenten, kann Dexmedetomidin zu einer besseren Lebensqualität postoperativ führen. Die Sedation in low-dose Dosen ist kaum störend für die Patienten und Patientinnen und spätestens vier Stunden nach Absetzen der Dexmedetomidintherapie nicht mehr vorhanden. Die Gefahr einer Atemdepression ist mit alleiniger Gabe von Dexmedetomidin zwar gegeben, die Spontanatmung bleibt jedoch jederzeit erhalten. Falls noch andere sedierende Medikamente verabreicht werden, sollte jedoch auch die Atmung regelmässig kontrolliert werden (Gertler et al., 2001). Auf die sedierende Wirkung von Dexmedetomidin wird später noch näher eingegangen.

### **3.3 Nebenwirkung**

Wie bei allen Medikamenten, treten auch bei Dexmedetomidin Nebenwirkungen auf. Durch die sympathikolytische Wirkung von Dexmedetomidin kommt es zur Hypotension und Bradykardie. Der Einfluss auf den Blutdruck wird durch die Wirkung am Alpha<sub>2B</sub>-Rezeptor hervorgerufen und zeigt sich dosisabhängig durch Hyper- oder Hypotension. Bei der Gabe einer therapeutischen Dosierung wird der Abfall des systolischen Blutdrucks um ca. 10% angegeben. Bradykardien treten auch dosisabhängig auf. Dexmedetomidin verlangsamt sowohl den Sinusknoten, als auch die arterioventrikuläre Überleitungszeit. Daraus

resultierend ist ein AV-Block II. und III. Grades eine absolute Kontraindikation. Es kommt während der Anwendung von Dexmedetomidin zu einem Abfall der Herzfrequenz von 10-15% (Gerresheim et al., 2013).

Die Gabe von Dexmedetomidin ruft eine Atemdepression hervor, die Spontanatmung bleibt jedoch erhalten und es tritt keine Apnoe auf. Das Ansprechen auf die CO<sub>2</sub>-Stimulation bleibt jederzeit erhalten (Heck, Fresenius, Busch, 2017).

Es kann unter der Anwendung von Dexmedetomidin zu Agitiertheit und gelegentlich zu Halluzinationen kommen. Des Weiteren zeigen sich Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Mundtrockenheit (Compendium, 2018).

### **3.4 Einfluss auf Delir**

Es ist noch nicht abschliessend geklärt, welchen Einfluss Dexmedetomidin auf ein Delir hat. Es wird von einem delirprotektiven Effekt ausgegangen. Dieser begründet sich in der Tatsache, dass Dexmedetomidin im Gegensatz zu Benzodiazepinen den Gamma-Aminobuttersäure (GABA) Stoffwechsel nicht moduliert. Auch kann der schlafähnliche Zustand ein weiterer Einfluss sein. Unter Dexmedetomidintherapie kann der Patient oder die Patientin einen schlaftypischen Zustand erreichen. Dies zeigt sich auch im EEG. Dort zeigen sich typische Schlafspindeln, die auf ein Schlafstadium zwei hinweisen und sich in der Frequenz und Amplitude identisch sind. Pro Nacht werden 50% des Schlafes im Stadium zwei verbracht. Dieses Stadium wird genutzt für die physische und psychische Erholung (Gerresheim et al., 2013).

Eine weitere Theorie bezieht sich auf den Wirkmechanismus von Dexmedetomidin auf das aufsteigende retikulär aktivierende System (ARAS). Der Locus caeruleus ist eine neurophysiologische Struktur, welcher ein Teil der Formatio reticularis ist. Diese Struktur gehört zum ARAS und wird adrenerg reguliert (Cajochen, 2009). Das ARAS ist für die Wahrnehmung und Aktivität wichtig. Durch Afferenzen im Rückenmark und in Hirnnerven werden sensorische Reize vermittelt, die zu der Aktivierung des ARAS führen. Die Aktivierung des ARAS führt wiederum zur Aktivierung des gesamten Kortex und somit zu einem Zustand von Aufmerksamkeit und Wachheit (Bommas-Ebert, Teubner, Voss, 2011). Im Locus caeruleus sitzen sehr viele Alpha<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Dexmedetomidin wirkt in diesem Bereich stark sedierend, analgetisch und anxiolytisch (Gerresheim, Brederlau, Schwemmer, 2016). Die Theorien vom schlaftypischen Zustand des sedierten Patienten oder Patientin und der Inhibierung des ARAS sind die aktuellsten Beschreibungen der Wirkung von Dexmedetomidin aufs Delir.

## 4 Anwendungsempfehlung

Die Empfehlung zur Anwendung von Dexmedetomidin ist vielfältig. Es gibt keine abschliessenden Angaben welche Dosis den besten Effekt herbeiführt. Was aber alle Studien gemeinsam haben ist, dass es keine Ladedosis von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe benötigt.

In der Studie von Su et al. (2016) wurde der Nutzen der intra- und postoperativen Verabreichung von Dexmedetomidin getestet. Die Personen erhielten während 12-25 Stunden 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass diese Dosis Dexmedetomidin zu einer signifikanten Reduktion der Delirinzidenz führt.

Den Effekt von Dexmedetomidin bei älteren Personen mit milden neurologischen Dysfunktionen wurde von Liu, Ma, Gao, Guo und Ma (2016) untersucht. Es wurde intraoperativ eine Dosis von 0.2-0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin verabreicht und 20 Minuten vor Operationsende gestoppt. Das Ergebnis der Studie war eine Reduktion der Delirinzidenz. Falls es jedoch trotz Dexmedetomidinabgabe zu einem Delir kam, wurde dieses als weniger intensiv und kürzer beschrieben im Vergleich zu den Personen aus der Placebogruppe.

Die Metaanalyse von Duan et al. (2018) umfasste 15 Studien. In drei Studien wurde Dexmedetomidin intraoperativ verabreicht, in den anderen 12 Studien erhielten die in der Studie involvierten Personen nur postoperativ Dexmedetomidin. Das Ergebnis der Metaanalyse war eine signifikante Reduktion von Delir in allen Studien. Die Autoren geben aber abschliessend keine Empfehlung bezüglich der Dosierung von Dexmedetomidin zur Prävention eines Delirs.

Die Wirkung von Dexmedetomidin mit unterschiedlichen Dosen wurde durch Hall, Uhrich, Barney, Arain und Ebert (2000) untersucht. Während in der einen Gruppe eine Dosis von 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  verabreicht wurde, erhielt die zweite Gruppe eine Dosis von 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Dabei kamen die Autoren zum Schluss, dass es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich Sedation, Analgesie und kognitiver Funktion gab.

Die einzige Studie mit einer negativen Aussage von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe, welche in dieser Diplomarbeit bearbeitet wurde, ist von Deiner et al. (2017). Sie haben in ihrer Studie den Nutzen von Dexmedetomidin bei einer Personengruppe ab 65 Jahren überprüft. Die Gabe von Dexmedetomidin wurde präoperativ gestartet, intraoperativ weiter verabreicht und nach zwei Stunden postoperativ gestoppt. Die angewendete Dosis war 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Die Studie kam zu dem Schluss, dass Dexmedetomidin keinen relevanten Einfluss auf die Vermeidung eines Delirs hat.

## 5 Diskussion

Der Nutzen von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe wurde in drei Studien als positiv eingestuft. Sowohl Duan et al. (2018), als auch Su et al. (2016) und Liu et al. (2016) kommen zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Dexmedetomidin ein Delir verhindern oder die Intensität eines Delirs mildern kann. Deiner et al. (2017) jedoch schreiben in ihrer Studie, dass die Delirinzidenz in der Placebogruppe, wie auch in der Dexmedetomidin Gruppe vergleichbar ist. In der Placebogruppe erlitten 11.8%, in der Dexmedetomidin Gruppe 11.4% der Probanden und Probandinnen ein Delir. Das durchschnittliche Alter der involvierten Personen betrug in dieser Studie 74 Jahre. Alle Personen waren jedoch älter als 65 Jahre zum Zeitpunkt der Durchführung. Die Personen in der Dexmedetomidin Gruppe erhielten 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin. Die Gabe wurde intraoperativ gestartet und bis zwei Stunden postoperativ weitergeführt. Hierbei kamen die Autoren zum Ergebnis, dass Dexmedetomidin keinen relevanten Einfluss auf die Entstehung eines Delirs hat. Su et al. (2016) hingegen konnten eine signifikante Reduktion eruieren. Durch die low-dose Gabe von 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin intraoperativ und Weiterführung der Gabe während 12-25 Stunden, konnte aufgezeigt werden, dass die Probanden und Probandinnen postoperativ deutlich weniger Schmerzen und Hypoxämien erlitten. Im Weiteren konnte die Delirinzidenz im Vergleich zu der Placebogruppe deutlich gesenkt werden. Bei der Placebogruppe erlitten 23% der Personen ein Delir, in der Dexmedetomidin Gruppe jedoch nur 9%. Liu et al. (2016) konnten auch eine signifikante Senkung der Delirinzidenz nachweisen. Zusätzlich kamen sie aber zum Ergebnis, dass im Falle eines Auftretens eines Delirs in der Dexmedetomidin Gruppe, dieses deutlich weniger intensiv und kürzer war als in der Placebogruppe. Es konnte aber abschliessend nicht geklärt werden, auf welchen Wirkmechanismus von Dexmedetomidin dies zurückzuführen ist. Duan et al. (2018) führten eine Metaanalyse durch. In den 15 verwendeten Studien wurde nur in drei Studien die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin untersucht. Die restlichen Studien wurden im postoperativen Setting durchgeführt. Alle Studien kamen zum Ergebnis, dass die Delirinzidenz signifikant gesenkt werden konnte. Es zeigt sich laut den Autoren dass die postoperative Gabe von Dexmedetomidin den grösseren Effekt hat, als die intraoperative Gabe. Wieso die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin weniger Erfolg verspricht, konnte nicht abschliessend geklärt werden.

In den bearbeiteten Studien wurden unterschiedliche Dosen an Dexmedetomidin verwendet. Liu et al. (2016) verwendeten 0.2-0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin und die Gabe wurde 20 Minuten vor Ende der Operation gestoppt. Deiner et al. (2017) verwendeten in ihrer Studie eine Dosis von 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  Dexmedetomidin. Und Su et al. (2016) erzielten schon Erfolge mit der Gabe von 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .



In der Studie von Hall et al. (2000) wurde der Effekt von verschiedenen Dexmedetomidindosen untersucht. Hierbei wurden acht Personen zwischen 23 und 31 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt. In der einen Gruppe wurde 0.2 y/kg/h und in der anderen 0.6 y/kg/h Dexmedetomidin verabreicht. Das Ergebnis war, dass es in beiden Gruppen zu einem ähnlichen Resultat kam. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Qualität der Sedation, Analgesie oder Kognition der Probanden während und nach der Anwendung von Dexmedetomidin. Da diese Studie jedoch auf jungen, gesunden Personen aufgebaut wurde, kann auch hier keine abschliessende Prognose genannt werden, wie sich die verschiedenen Dosen von Dexmedetomidin bei einer Anwendung bei älteren Personen verhalten würde. Dexmedetomidin ist laut Compendium (2018) ein Medikament, das im Bereich Intensivpflege zugelassen ist. In der Anästhesie ist der Gebrauch ein Off-Label Use. Dies bedeutet, dass das Medikament zwar von Swissmedic geprüft und zugelassen wurde, im Bereich Anästhesie jedoch nicht vorgesehen wurde für die Anwendung. Laut der Schweizer Gesetzgebung legitimiert die Tatsache, dass die Nützlichkeit eines Medikamentes durch Fachpersonen nachgewiesen wurde, den Gebrauch von Arzneimitteln, die für den jeweiligen Fachbereich nicht zugelassen wurden (Kantonsapotheker, 2016). Die Abbildung 2 zeigt den schematischen Ablauf zur Entscheidung des Off-Label Use eines Medikamentes.

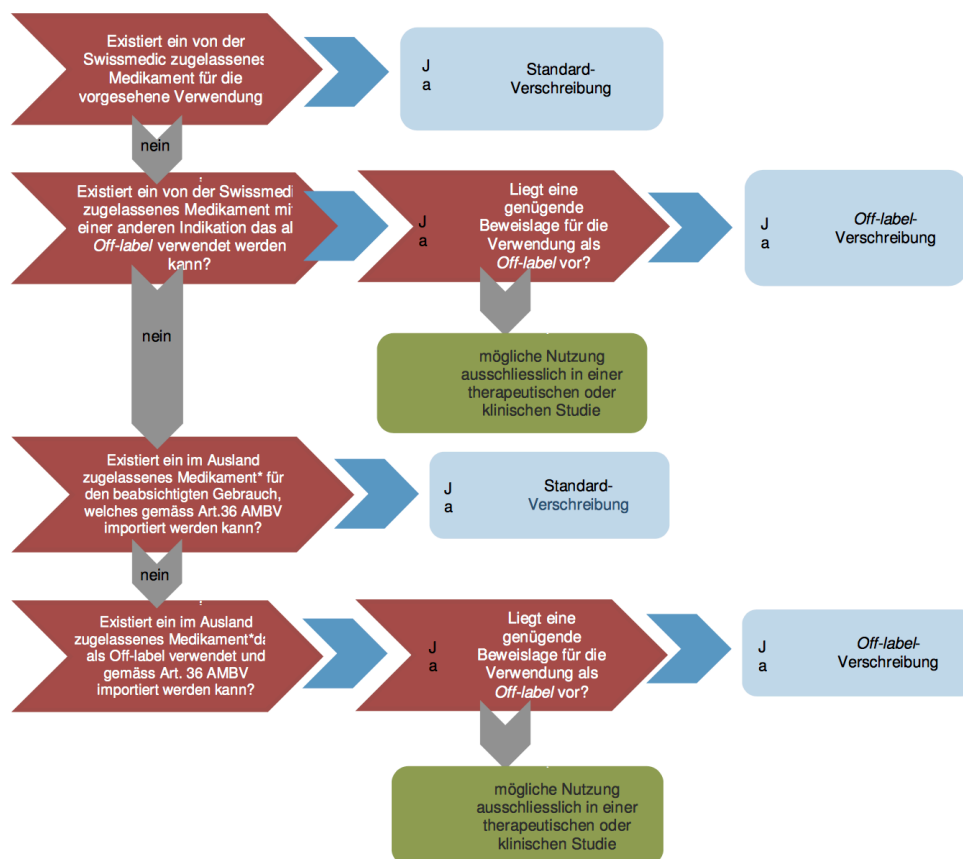


Abb. 2 Entscheidungsbaum für die Verwendung im Off-label-use

Der Off-Label Use von Medikamenten kann den Kenntnisstand über das Wirkspektrum erweitern. Dies gilt für den Arzt und die Ärztin, wie auch für die Pharmaindustrie. Es kann jedoch damit einhergehen, dass es zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen kommt (Tolle & Meyer-Sabellek, 2003). Um die Kostenübernahme durch die Krankenkasse zu gewährleisten, muss jedoch einer der drei folgenden Punkte erfüllt sein: Es handelt sich in diesem Fall um eine schwerwiegende Erkrankung, es ist keine andere Therapie verfügbar und/oder aufgrund der Datenlage besteht die Aussicht auf einen Behandlungserfolg (Dierks, 2003).

Grundsätzlich ist es jedoch wichtig, dass man die ethischen Grundprinzipien einhält, wenn man sich für einen Off-Label Use entscheidet. Man soll das Hauptaugenmerk auf die Prinzipien Gutes tun und nicht schaden richten (Heinrichs, Pinsdorf, Staab, Universität Bonn, n.d.)

Van Waesberghe et al. (2017) schrieben einen Kommentar zu Delirprophylaxe mittels Dexmedetomidin auf der Intensivstation. In diesem Kommentar wiesen sie darauf hin, dass 11-51% der chirurgischen Patienten und Patientinnen postoperativ ein Delir erleiden. Die Prävalenz steige mit dem Alter an. In den von den Autoren ausgewählten Studien war das Ergebnis, dass Personen, welche mit Dexmedetomidin behandelt wurden, eine deutlich geringere Delirinzidenz aufwiesen als in der Placebogruppe. In der Dexmedetomidin-Gruppe waren 9%, in der Placebogruppe 23% mit einem postoperativen Delir. Die Autoren weisen darauf hin, dass die steigenden Kosten in den Krankenhäusern, durch delirante Personen noch verschärft wird. So können bei einem Verhindern von Delir Medikamente und Personalressourcen eingespart werden. Auch steigt aufgrund eines Delirs die Krankenhausverweildauer mit daraus resultierenden zusätzlichen Kosten. Sie haben die Kosten der Therapie mit Dexmedetomidin berechnet und kamen auf durchschnittlich 187 Euro pro Tag. Dies scheint auf den ersten Blick ein hoher Kostenfaktor, berechnet man jedoch die nicht benötigten Ressourcen und das Verhindern oder Verkürzen eines Aufenthalts auf der Intensivstation, sei dies deutlich günstiger als die Behandlung eines Delirs. Somit kommen die Autoren zum Ergebnis, dass sich die Therapiekosten für Dexmedetomidin lohnen. Auch bei Liu et al. (2016) war eines der Ergebnisse der Studie, dass es in der Dexmedetomidin-Gruppe zu einem deutlich niedrigeren Bedarf an Propofol und Remifentanyl intraoperativ kam.

## 6 Schlussfolgerung

In dieser Diplomarbeit wurde der Nutzen einer intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe bearbeitet. Es stellte sich die Frage, ob man mit der Verabreichung des Alpha<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten ein Delir verhindern kann.

Aufgrund den Ergebnissen der verschiedenen Studien scheint Dexmedetomidin einen positiven Einfluss auf die Prävention eines Delirs zu haben. Ausser der Studie von Deiner et al. (2017) kamen alle anderen Autoren der verschiedenen Studien zum Ergebnis, dass es eine signifikante Reduktion der Delirinzidenz gibt, wenn die Patienten und Patientinnen intra- und/oder postoperativ Dexmedetomidin erhalten. Bei der Anwendung von Dexmedetomidin konnte jedoch keine abschliessende Empfehlung gegeben werden. Es scheint bei einer low-dose Gabe von Dexmedetomidin genauso zu einem Effekt zu kommen, wie bei einer Dosis von 0.5 y/kg/h. Auch die Sedation und Analgesie scheint sich nicht stark zu ändern, wenn man verschiedene Dosen von Dexmedetomidin verabreicht. Laut Hall et al. (2000) machte es keinen signifikanten Unterschied, ob die Probanden und Probandinnen 0.2 y/kg/h oder 0.6 y/kg/h Dexmedetomidin erhielten. Dieses Wissen kann sich positiv bei der intraoperativen Gabe erweisen. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen von Dexmedetomidin, kann also individuell und dem Patienten oder der Patientin angepasst entschieden werden, welche Dosis verabreicht wird. Das heisst, dass auch bei einer Person mit milder Hypotension, welche nicht therapiepflichtig ist, eine Therapie mit Dexmedetomidin begonnen werden könnte. Aber es wäre sicher von Vorteil, wenn eine ähnlich aufgebaute Studie durchgeführt würde, jedoch auf der Basis einer Operation und mit älteren Personen, welche schon unter Nebenerkrankungen leiden.

Gerade bei den Vorteilen der Gabe von Dexmedetomidin prä- und intraoperativ konnte beschrieben werden, dass es zu einer Reduktion der Anästhetika zum Anästhesieunterhalt kam (Gertler et al., 2001). Wenn man sich nun wieder vor Augen führt, dass Anästhetika potentiell delirogen sind, vor allem Opiate, wäre die Einsparung dieser Medikamente positiv für den Patienten oder die Patientin. Auch die analgetische Wirkung von Dexmedetomidin wird positiv ausgelegt. Wie bei den Risikofaktoren erläutert, kann Stress ein Delir fördern und Personen mit Schmerzen sind in einer Stresssituation. Auch hier kommt wieder die Potenzierung der Analgesie und mögliche Einsparung von Opiaten zum Zug, welches sich positiv auf die Vermeidung eines Delirs auswirken kann.

Trotzdem sollte eine Gabe von Dexmedetomidin eine klare Indikation aufweisen. Aufgrund der Nebenwirkungen sollte gerade bei kardialen Erkrankungen und Herzrhythmusstörungen gut überdacht werden, ob eine Gabe sinnvoll ist.

Wie bei den Risikofaktoren und Risikopatienten und -patientinnen beschrieben, soll man individuell betrachten, ob ein Patient oder eine Patientin einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren aufweist.

Wie Van Waesberghe et al. (2017) dargelegt haben, kann man trotz vergleichsweise hoher Kosten der Therapie mit Dexmedetomidin, an vielen Orten auch Kosten reduzieren. Wird die geringere Menge an Anästhetika und der kürzere Aufenthalt im Aufwachraum oder in der Intensivstation betrachtet, spart man schon einiges an Geld. Im Fall dass ein Delir verhindert werden kann, wäre dies eine zusätzliche Einsparung von Personalaufwand und längerem Krankenhausaufenthalt.

In Kapitel zwei wurde beschrieben, dass ein Delir auch eine Erhöhung der Mortalität nach sich zieht. Aus Sicht der betroffenen Person, ist eine Prävention des Delirs von hoher Relevanz. Auch wenn ein Delir nicht tödlich endet, sind die Einschränkungen, gerade für ältere Personen, teilweise sehr ausgeprägt. Dies kann auch zu Existenzproblemen für die Betroffenen führen.

Da Dexmedetomidin in der Anästhesie im Off-Label Use verwendet wird, stellt sich auch die Frage, ob der Gebrauch vertretbar ist. Nach schweizerischem Gesetz und den ethischen Grundprinzipien gibt es keinen Anhalt dafür, dass der Einsatz von Dexmedetomidin in der Anästhesie sistiert werden sollte. Viele Studien, vor allem in Amerika und Japan, zeigen den Nutzen von Dexmedetomidin intraoperativ. Auf dieser Grundlage ist die Antwort auf die Frage positiv. Der positive Effekt von Dexmedetomidin rechtfertigt den Einsatz im Off-Label Use perioperativ.

Es stellt sich somit heraus, dass der Nutzen einer Gabe von Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe einen positiven Effekt hat und sinnvoll ist. In den meisten Studien wurde klar beschrieben, dass es nach Dexmedetomidin-Gabe zu einer signifikanten Reduktion der Delirinzidenz kommt. Die Kosten einer Therapie mit Dexmedetomidin sind vertretbar aufgrund dem Wissen was die möglichen Konsequenzen für den Patienten oder die Patientin sind.

Dexmedetomidin ist ein Medikament mit vielen Einsatzmöglichkeiten und wird dennoch in der Anästhesie noch wenig genutzt, vielleicht ändert sich das in naher Zukunft.

Es wäre sicher von Vorteil wenn es noch weitere Untersuchungen bezüglich der Anwendung geben würde. Eine Anwendungsempfehlung zwischen 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  bis 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ist ein grosse Spannweite und gerade die Nebenwirkungen können bei hohen Dosen viel intensiver sein. Daher wäre eine klarere Eingrenzung der Anwendungsempfehlung sicher sinnvoll. Auch in Bezug auf ältere, multimorbide Personen wäre der Umgang mit Dexmedetomidin sicherer, wenn es klarere Angaben zur Dosierung und Anwendungsdauer gäbe.

## 7 Reflexion

Schon in meiner Grundausbildung konnte ich mein Wissen zum Thema Delir erhalten und im Verlauf meiner Berufserfahrung vertiefen. Dennoch habe ich während der Bearbeitung meiner Diplomarbeit viele neue Informationen erhalten. Dass beispielsweise die Mortalität so stark ansteigt war mir nicht bewusst. Ich denke, dass ich gerade aus diesen neuen Informationen wieder ein besseres Bewusstsein für die Wichtigkeit der Prävention und der Therapie eines Delirs erlangen konnte. Ich fand viele interessante Studien zu diesem Thema. Zu Anfang meiner Diplomarbeit basierte das Thema auf dem Medikament Clonidin. Im Verlauf der Bearbeitung stellte sich jedoch heraus, dass es zu wenig Literatur für die Wirkung von Clonidin zur Delirprophylaxe gibt. So habe ich mich nach Rücksprache mit meinem Mentor entschlossen, das Thema zu wechseln. Nachdem ich mich für das Medikament Dexmedetomidin entschieden habe, erhielt ich eine grosse Menge an möglichen Artikeln zu diesem Thema. Anfangs war es schwierig mich für die richtigen Fachartikel zu entscheiden. Gerade dass die meisten Studien von Dexmedetomidin in Englisch verfasst sind, war für mich am Anfang schwierig. Nach dem ich die verwendeten Studien in meiner Diplomarbeit gefiltert und bearbeitet hatte, fiel es mir aber relativ einfach die Diplomarbeit zu bearbeiten. Ich denke, dass meine Organisation und der Zeitplan für die Bearbeitung gut waren. Gerade dadurch, dass ich nach dem Themenwechsel fast die Hälfte meiner Diplomarbeit neu schreiben musste und ich dennoch die Diplomarbeit zu einem früheren Zeitpunkt als geplant fertigstellen konnte, zeigt mir, dass ich mir die Zeit gut eingeteilt habe. Der Wechsel des Themas war sehr zeitintensiv, da alle Studien von Clonidin verworfen wurden und ich anfangs Januar erneut mit der Literaturrecherche begonnen habe. Trotz allem konnte ich das Ziel meiner Diplomarbeit erreichen. In dieser Arbeit wird auf die Risikofaktoren eines Delirs eingegangen und daraus resultierend die Risikopatientengruppe abgeleitet. Was mir den Schreibprozess bezüglich des Themas Delir erschwerte, war die Tatsache, dass es bei der Pathogenese nur Hypothesen gibt. Es gibt keine klaren Aussagen zur Entstehung eines Delirs. Da eine Hypothese eine unbewiesene Annahme ist, war es für mich schwierig diese so zu formulieren, dass sie weiterhin als Hypothesen wahrgenommen werden und ich durch meine Diplomarbeit keine falschen Aussagen verbreite. Auch konnte ich zum Thema Dexmedetomidin mein Fachwissen vertiefen und die Wirkung aufs Delir darlegen. Interessant fand ich, dass es auch eine Studie gab, welche sich negativ gegenüber dem Nutzen von Dexmedetomidin äusserte. So konnte ich meine Diplomarbeit mit positiven und negativen Ergebnissen ausstatten. Dies scheint mir auch näher an der Realität zu sein, als

wenn alles nur positiv wäre. Dennoch finde ich, dass die Diplomarbeit aufzeigt, dass die Gabe von Dexmedetomidin das Delirrisiko deutlich senken kann.

Bei der Anwendungsempfehlung war es eher schwierig, da es keinen Konsens unter den verschiedenen Autoren gab. In Zukunft werde ich aber bei der Gabe von Dexmedetomidin berücksichtigen, dass schon eine low-dose Gabe zur Prävention eines Delirs genügt.

Ich fand es sehr interessant die verschiedenen Studien zu lesen und mich in diesem Thema zu vertiefen. Ich glaube dass Dexmedetomidin ein Medikament mit vielen

Einsatzmöglichkeiten ist und dass es in Zukunft einen höheren Stellenwert in der Anästhesie bekommen könnte. Es scheint jedoch noch zu wenig Studien zu geben, in denen der intraoperative Nutzen von Dexmedetomidin besser beschrieben wird.

Ich werde in Zukunft bei Hochrisikopatienten und -patientinnen den Vorschlag zur Dexmedetomidin-gabe machen. Meines Erachtens profitieren die betroffenen Personen von einem möglichst frühen Start der Prophylaxe. Unter Berücksichtigung der positiven Effekte einer präoperativen Gabe, würde Dexmedetomidin noch vor Narkoseinduktion beginnen und mit einer Dosis von 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  beginnen. Da der Effekt in etwa der Gleiche ist wie bei einer höheren Dosis, denke ich, dass auch eine low-dose Gabe vertretbar und sinnvoll ist.

## 8 Danksagung

Ein grosser Dank geht an meinen Mentor Sven von Niederhäusern. Danke für die Hilfe und Beratung während der Bearbeitung meiner Diplomarbeit. Wie in der Reflexion angesprochen, wählte ich erst ein weniger geeignetes Medikament zur Bearbeitung meiner Diplomarbeit. In Rücksprache mit meinem Mentor habe ich mich dann für einen Medikamentenwechsel entschieden. Speziell nach dem Medikamentenwechsel konnte er mir den richtigen Weg weisen für meine Diplomarbeit und mich wieder motivieren. Vielen Dank für die hilfreichen Tipps.

Ein weiterer Dank geht an meine Arbeitskollegen und Arbeitskolleginnen. Die Gespräche, die ich mit ihnen führen durfte, waren sehr aufschlussreich und motivierten mich immer wieder von Neuem an meiner Diplomarbeit weiterzuarbeiten.

Danke an Irène Zraggen für das Gegenlesen meiner Diplomarbeit und die Inputs zum fachlichen Themenbereich.

Ich danke auch den gegenlesenden Personen, die mir grammatikalische Tipps gaben und versuchten meinen Schreibstil zu verschönern.

Und last but not least, danke an meine Familie und Freunde, die mich während dieser Zeit unterstützt haben und mir immer wieder den Rücken gestärkt haben.

## 9 Literaturverzeichnis

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (2018). *Dexdor*. Abgefragt am 1.3.2019, von <https://compendium.ch/mpro/mnr/23800/html/de>
- Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voss, R. (2011). *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Cajochen, C. (2009). Schlafregulation. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin*, 2, S. 64-71
- Deiner, S., Lou, X., Lin, H., Sessler, D., Saager, L., Sieber, F., Lee, H., Sano, M., and the Dexlirium Writing Group (2017). Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for prevention of postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in elderly Patients undergoing major elective noncardiac Surgery. *American Medical Association*. S. 1-8
- Dierks (2003). Rechtliche Aspekte der Off-Label-Verordnung in der Praxis. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2003, 46, S. 458-461
- Duan, X., Coburn, M., Rossaint, R., Sanders, R.D., Van Waesberghe, J.V., Kowark, A. (2018). Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, 121, S. 384-397
- Gallinat, J., Möller, H.-J., Moser, R.L., Hegerl, U. (1999). Das postoperative Delir. *Der Anaesthesist*, 48, S. 507-518
- Gerresheim, G., Brederlau, J., Schwemmer, U. (2016). Dexmedetomidin in der Therapie des akuten Alkoholentzugsdelirs. *Der Anaesthesist*, 65, S. 525-531
- Gerresheim, G., Schwemmer, U. (2013). Dexmedetomidin. *Der Anaesthesist*, 62, S. 661-674
- Gertler, R., Brown, C., Mitchell, D., Silvius, E. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Boston University Medical Campus*, 14, S. 13-21
- Hall, J., Uhrich, T., Barney, J., Arain, S., Ebert, T. (2000). Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions. *Anesthesia and Analgesia*, S. 699-705
- Haller, A. (2015). Das Delir auf der Intensivstation. *Swiss Medical Forum – schweizerisches Medizin Forum* 2015, 15 (31-32), S.696-701
- Heck, M., Fresenius, M., Busch, C. (2017). *Repetitorium Anästhesiologie*. Berlin: Springer-Verlag



- Heinrichs, Pinsdorf, Staab (n.d.). *Ethische Aspekte des Off-Label-Use*. Abgefragt am 21.2.19. von <https://www.iwe.uni-bonn.de/institut/leitung-und-mitarbeiter/heinrichs/ethische-aspekte-des-off-label-use>
- Heppner, H.J., Zeeh, J. (2018). Nah beieinander und doch verschieden – Delir oder Demenz? *MMW, Fortschritte der Medizin*, 14/160, S. 43-47
- Höchter, D., Tomasi, R., Von Dossow, V. (2016). Das Delir – Prophylaxe und Behandlung. *Anästhesie und Intensivmedizin 2016*, 57, S. 24-30
- Ihmsen, H., Saari, T.I. (2012). Dexmedetomidin, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Der Anästhesist 2012*, 61, S. 1059-1066
- Kantonsapotheker (KAV). *Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln*. Abgefragt am 1.3.2019, von [http://www.kantonsapotheker.ch/fileadmin/docs/public/kav/posipapiere/0007\\_anforderungen\\_an\\_den\\_off-label-use.pdf](http://www.kantonsapotheker.ch/fileadmin/docs/public/kav/posipapiere/0007_anforderungen_an_den_off-label-use.pdf)
- Kleinschmidt, S. (2010). Peri- und postoperatives Delir. *Trauma und Berufskrankheit*, 12, S. 118-122
- Köbke, C. (2018). Das Delir – Verwirrung mit schweren Komplikationen. *Pflegezeitschrift 2018*, 71/8, S. 40-43
- Lütz, A., Heymann, A., Radtke, F., Spies, C. (2010). Postoperatives Delir und kognitives Defizit. *AINS – Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie 2010*, 45, S. 106-111
- Liu, Y., Ma, L., Gao, M., Guo, W., Ma, Y. (2015). Dexmedetomidin reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive Impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28, S. 729-736
- Nydahl, P., Papengut, F. (2011). Denke ans Delir. *Intensiv 2011*, 19, S. 237-245
- Savaskan, E., Hasemann, W. (2017). *Leitlinie Delir*. Bern: Hogrefe Verlag
- Schwarber A. (2018). Akute Verwirrheitszustände im Akutspital – Frühzeitig erkennen und behandeln. *Krankenpflege*, 01/2018, S. 19-21
- Schweizerische Bundesamt für Statistik (2015). *Schweiz-Szenarien: Alterspyramide der Schweiz*. Abgefragt am 1.3.2019, von <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/zukuenftige-entwicklung/schweiz-szenarien.html>
- Schmitt, T.K., Pajonk, F.G. (2008). Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Der Anaesthesist*, 57, S. 403-431
- Singler, K., Hafner, M., Sieber, C. (2010). Pathophysiologie des Deliriums. *Therapeutische Umschau 2010*, S. 63-67
- Singler, K., Frühwald, T. (2014). Delir. *Der Internist 2014*, 55, S. 775-781

- Su, X., Meng, Z., Wu, X., Cui, F., Li, H., Wang, D., Zhu, X., Zhu, S., Maze, M., Ma, D. (2016). Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Vol. 388, S. 1893-1902
- Tolle, Meyer-Sabellek (2003). Off-Label-Use, Möglichkeiten und Grenzen aus der Sicht der pharmazeutischen Entwicklung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2003, 46, S. 504-507
- Van Waesberghe, J., Eisert, A., Coburn, M. (2016). Kommentar zu: Dexmedetomidin zur Delirprophylaxe auf der ICU. *Der Anästhesist* 2016, 66, S. 60-62
- Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz, Interpharma (n.d.) *Off label use*. Abgefragt am 1.3.2019, von <https://www.interpharma.ch/medikamente/1607-label-use>

## 10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Titelblatt: Orion Pharma (n.d.) *Dexdor – Dexmedetomidine*. Abgefragt am 1.3.2019, von <https://www.dexdor.eu>

Abb. 1: Gertler, R., Brown, C., Mitchell, D., Silvius, E. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Boston University Medical Campus*, 14, S. 13-21

Abb. 2: Kantonsapotheker (KAV). *Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln*.

Abgefragt am 1.3.2019, von

[http://www.kantonsapotheker.ch/fileadmin/docs/public/kav/posipapiere/0007\\_anforderungen\\_an\\_den\\_off-label-use.pdf](http://www.kantonsapotheker.ch/fileadmin/docs/public/kav/posipapiere/0007_anforderungen_an_den_off-label-use.pdf)

# 11 Anhang



## Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.

dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind.

dass ich die Bereichsleitung Weiterbildung vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum Xund über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums Xund oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum: 03.03.2019

Vorname, Name: Brigitte Abegg

Unterschrift:

1.8.2017

XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz  
Kantonsspital 41 | 6000 Luzern 16  
041 220 82 82 | bildungszentrum@xund.ch

xund.ch