



Intraoperative dexmedetomidine to prevent postoperative delirium: in search of the magic bullet

Anne L. Donovan, MD · Elizabeth L. Whitlock, MD, MS

Received: 28 November 2018 / Revised: 11 December 2018 / Accepted: 16 December 2019 / Published online: 28 January 2019
© Canadian Anesthesiologists' Society 2019

Agitation and delirium are important targets for quality improvement across inpatient healthcare settings because of the time- and resource-intensive nature of the screening, diagnosis, and management processes. In the general patient population, no prophylactic pharmacologic treatment has shown widespread effectiveness in preventing delirium. Several studies have failed to find a magic pharmacologic bullet for preventing delirium—ketamine and haloperidol have recently failed to impress.^{1,2} Dexmedetomidine is an attractive pharmacologic option because of its biologic plausibility in modifying several known contributors to delirium, including attenuating inflammatory mediators and catecholamines, providing analgesia, reducing delirium-inducing medications, and promoting natural sleep-wake cycles, among other plausible neuroprotective mechanisms. Data on postoperative delirium after intraoperative dexmedetomidine administration are conflicting, and the diverse mechanisms by which it may act have prompted trials in a variety of populations, with a variety of doses and administration schema. If providing dexmedetomidine intraoperatively to a diverse group of patients otherwise receiving usual care has not been effective,³ could its use in a highly protocolized, homogenous setting reveal an effect?

In this month's edition of the *Journal*, Kim *et al.*⁴ report the results of a double-blind randomized efficacy trial of

143 patients undergoing thoracoscopic lung resection surgery. Patients were randomized to receive general anesthesia with either sevoflurane plus dexmedetomidine at $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (started immediately prior to anesthesia induction and continued until the end of surgery) or sevoflurane plus placebo. Anesthetic depth was titrated to maintain a bispectral index of 45 ± 5 and a blood pressure within 20% of the baseline. Emergence agitation was measured with the Riker sedation agitation scale at one minute after extubation, then every 15 min until discharge from the postanesthesia recovery unit (PACU). Patients were then assessed for postoperative delirium with either the Confusion Assessment Method (CAM) or CAM-ICU starting after PACU discharge and every four hours for intensive care unit (ICU) patients or three times daily for ward patients until postoperative day 3. The authors showed a decrease in emergence agitation in the dexmedetomidine group (13% vs 35%; relative risk, 0.38; 95% confidence interval (CI), 0.18 to 0.79; $P = 0.011$) without a corresponding increase in oversedation but, disappointingly, no difference in postoperative delirium (25% vs 25%).

There were reasons for optimism. Studies comparing the incidence of delirium and other adverse neurocognitive outcomes based on particular sedation strategies in the ICU setting have found significant benefit with use of dexmedetomidine compared with benzodiazepines^{5,6} and propofol.⁷ Not surprisingly, focus has turned to investigation of whether *intraoperative* use of dexmedetomidine may also prove effective as a delirium prevention measure. Results were encouraging in focused surgical groups—for example, in cardiac⁸ and orthopedic^{9,10} surgery—where significant tissue trauma is expected. In a recent meta-analysis, Wu *et al.*⁸ found a significant reduction in postoperative delirium with

A. L. Donovan, MD
Department of Anesthesia and Perioperative Care, Division of Critical Care Medicine, University of California, 500 Parnassus Avenue, Box 0648, San Francisco, CA 94143, USA

E. L. Whitlock, MD, MS (✉)
Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, 500 Parnassus Avenue, Box 0648, San Francisco, CA 94143, USA
e-mail: elizabeth.whitlock@ucsf.edu

perioperative use of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery. In a subgroup analysis of the three studies (480 patients) with *intraoperative* dexmedetomidine use, the relative risk of postoperative delirium was 0.38 (95% CI, 0.20 to 0.72). Two studies recently showed a decreased incidence of postoperative delirium⁹ or postoperative agitation¹⁰ with intraoperative dexmedetomidine sedation compared with propofol sedation in elderly patients undergoing hip surgery under regional anesthesia. Despite these promising results, the delirium prevention effects of dexmedetomidine have not been replicated in a non-selective surgical patient population. A randomized-controlled trial by Deiner *et al.*³ studying the effect of dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ vs placebo infused intraoperatively and for two hours in the recovery room in elderly patients undergoing major non-cardiac surgery similarly showed no reduction in postoperative delirium to postoperative day 5 in the dexmedetomidine group. The authors concluded that, because of its short duration of action, the beneficial effects end when the infusion is discontinued. We add to this the results of Kim *et al.*, who—despite a highly protocolized intervention in a well-specified population undergoing a procedure causing limited tissue trauma—were also unable to show efficacy.

Conflicting results in existing studies bring up several questions around the optimal *intraoperative* use of dexmedetomidine that have yet to be answered. First, is there an optimal target *patient population*? Second, is there an optimal *dosing strategy*? And third, is there an optimal *time frame*? A recent study by Su *et al.*¹¹ sheds light on the third question. The authors showed a reduction in delirium incidence with a subanesthetic dose of dexmedetomidine (0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$) administered prophylactically to elderly patients admitted to the ICU after non-cardiac surgery.¹¹ The positive effect of this study conducted in the *postoperative* period raises the question of whether infusion of dexmedetomidine during the intraoperative period alone is enough. The pathophysiology of postoperative delirium is incompletely understood; nevertheless, among the many putative contributors are neuroinflammation, exposure to delirium-inducing medications, pain, and interruption in sleep hygiene. These insults are ubiquitous in surgical patients, but none are limited to the intraoperative period. Inflammatory cytokine and catecholamine levels in surgical patients remain elevated at least through postoperative day 1.¹² Perhaps, then, it is not plausible that a complex disease process with multifactorial mechanisms and multiple contributors could be prevented in certain patient populations with a single intraoperative intervention such as a short-term, low-dose dexmedetomidine infusion. Like other areas of anesthesia and surgical care, there is a

collective need to think beyond the operating room: postoperative delirium as a *perioperative* phenomenon.

Furthermore, the literature on this subject is confused by inconsistency in defining emergence agitation, emergence sedation, and postoperative delirium. *Delirium* is defined according to the gold standard criteria from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) as an acute, fluctuating alteration in thought content (i.e., inattention) and consciousness (i.e., level of arousal). Emergence delirium is defined as “very early onset of postoperative delirium before or on arrival to the recovery room.”¹³ Agitation scales such as the Riker sedation agitation scale or the Richmond Agitation Sedation Scale are commonly used to quantify emergence delirium in the literature,¹³ prompting a change in terminology to “emergence agitation” in this article. A need to harmonize terminology and criteria for diagnosis of perioperative neurocognitive dysfunction with those used by the broader clinical community exists. Recently, a multi-specialty international working group convened to create consensus surrounding nomenclature and diagnosis of perioperative cognitive change.¹⁴ The term “perioperative neurocognitive disorder” was agreed upon as an umbrella term containing pre-existing cognitive impairment, acute events such as delirium, and cognitive decline occurring in the postoperative period. The group recommended that postoperative delirium, defined as delirium occurring in the hospital up to one week after surgery and otherwise meeting DSM-5 criteria for diagnosis of delirium, be formally recognized as a specific sub-category of delirium. A lucid interval between emergence agitation (also termed emergence delirium or excitation) and postoperative delirium is preferable, but not necessary, to make this diagnosis.

In this study, *emergence agitation* was measured throughout the PACU stay, and *postoperative delirium* was measured only after PACU discharge. Nevertheless, there is no clear line that demarcates where agitation ends and delirium begins. Emergence agitation is clinically important to the extent that it makes patients difficult to manage in the immediate postoperative period, and it may increase patients’ exposure to delirium-inducing sedative medications. Furthermore, there is a relationship between level of sedation and diagnosis of delirium; level of arousal has the potential to affect delirium diagnosis even when using a valid screening tool.¹⁵ We must be particularly careful to ensure that the delirium outcome is not misrepresented as a result of sedation level, particularly when sedatives are being trialled as a preventative measure.

So where does that leave us with investigation of dexmedetomidine as a preventative measure for postoperative delirium? As discussed above, the effects

of intraoperative dexmedetomidine infusion on postoperative delirium have been inconsistent. A search of ClinicalTrials.gov using the terms “postoperative delirium” and “dexmedetomidine” reveals three studies of intraoperative dexmedetomidine to prevent delirium, which are actively recruiting, with an additional two not yet recruiting, so optimism persists. Nevertheless, the current level of evidence does not allow professional organizations to recommend the intraoperative use of dexmedetomidine in unselected patients as a delirium prophylaxis measure. In fact, few preventative interventions can be recommended with a strong evidence base. The study by Kim *et al.* would not change recommendations, but do support consideration of intraoperative use of dexmedetomidine for patients at high risk of emergence agitation.

Should we keep looking at dexmedetomidine as the missing magic bullet? Should we abandon it altogether? Should we be altering our approach to compare dosing strategies, timing of administration, or specific patient populations? Perhaps, but the more likely answer is this: postoperative delirium is complex and multifactorial. Prevention altogether is unlikely with a single, short-lived intervention. Rather, prevention requires, first of all, accurate identification of patients who are at high risk of developing postoperative delirium, followed by coordinated prevention and treatment efforts carried out by a team of committed perioperative professionals—nurses, surgeons, anesthesiologists, rehabilitation specialists, dieticians, social workers, case managers, patients, and families. A proactive, coordinated approach may not be the magic bullet, but it is more likely to hit the target than a single intervention.

À la recherche du remède miracle : administration peropératoire de dexmédétomidine pour prévenir le delirium postopératoire

L'agitation et le delirium sont d'importantes cibles lorsqu'on souhaite améliorer la qualité des soins de santé dans les établissements non ambulatoires; en effet, les processus de dépistage, de diagnostic et de prise en charge de ces complications sont très exigeants en matière de temps et de ressources. À ce jour, aucun traitement pharmacologique prophylactique n'a démontré d'efficacité généralisée pour prévenir le delirium dans la

population générale de patients. Pourtant, plusieurs études se sont attaquées au problème, mais elles n'ont pas réussi à trouver la panacée pharmacologique pour prévenir le delirium – tout récemment, la kétamine et le halopéridol n'ont pas donné les résultats escomptés.^{1,2} La dexmédétomidine constitue une alternative pharmacologique intéressante en raison de la plausibilité biologique de cet agent à modifier plusieurs éléments connus comme contribuant à l'apparition du delirium. Cet agent diminue les médiateurs inflammatoires et les catécholamines, est analgésique, réduit la prise de médicaments induisant le delirium et favorise le cycle d'éveil et de sommeil naturel, pour ne citer que quelques-uns des mécanismes neuroprotecteurs plausibles. Les données portant sur le delirium postopératoire suivant l'administration peropératoire de dexmédétomidine sont contradictoires, et les mécanismes variés par lesquels elle pourrait agir ont suscité la mise sur pied d'études réalisées auprès de populations très variées, avec des posologies et des schémas d'administration divers. Si l'administration peropératoire de dexmédétomidine à un groupe varié de patients recevant autrement les soins habituels ne s'est pas avérée efficace,³ est-il néanmoins possible que son utilisation dans une population très homogène et disposant d'un protocole méticuleux puisse déceler un effet?

Dans ce numéro du *Journal*, Kim *et coll.*⁴ rapportent les résultats d'une étude d'efficacité randomisée à double insu réalisée auprès de 143 patients subissant une chirurgie de résection pulmonaire sous thoracoscopie. Les patients ont été randomisés à recevoir une anesthésie générale réalisée sous sévoflurane et dexmédétomidine en perfusion de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (amorcée immédiatement avant l'induction de l'anesthésie et maintenue jusqu'à la fin de la chirurgie) ou sous sévoflurane et placebo. La profondeur de l'anesthésie a été titrée afin de maintenir un indice bispectral de 45 ± 5 et une tension artérielle à $\pm 20 \%$ des valeurs de base. L'agitation au réveil a été mesurée selon l'échelle de sédation/agitation de Riker une minute après l'extubation, puis toutes les 15 minutes jusqu'au congé de la salle de réveil. Le delirium postopératoire des patients a ensuite été évalué avec la Méthode d'évaluation de la confusion (CAM) ou avec la Méthode d'évaluation de la confusion aux soins intensifs (CAM-ICU) dès leur congé de la salle de réveil, puis toutes les quatre heures pour les patients de l'unité de soins intensifs (USI) ou trois fois par jour pour les patients à l'étage et ce, jusqu'au jour postopératoire 3. Les auteurs ont montré une réduction de l'agitation au réveil dans le groupe dexmédétomidine (13 % vs 35 %; risque relatif, 0,38; intervalle de confiance (IC) 95 %, 0,18 à 0,79; $P = 0,011$) sans augmentation correspondante de sédation excessive, mais malheureusement ils n'ont observé aucune différence en matière de delirium postopératoire (25 % vs 25 %).

Il y avait pourtant lieu d'être optimiste. Des études comparant l'incidence du delirium et d'autres issues neurocognitives indésirables subséquents à diverses stratégies de sédation déployées à l'USI ont révélé des bienfaits significatifs observés lors de l'utilisation de dexmédétomidine par rapport aux benzodiazépines^{5,6} et au propofol.⁷ Sans surprise, des recherches ont par la suite été entreprises afin de déterminer si l'utilisation *peropératoire* de dexmédétomidine pouvait également être efficace comme mesure de prévention du delirium. Dans les groupes chirurgicaux ciblés, les résultats étaient encourageants : en chirurgie cardiaque⁸ et orthopédique^{9,10} par exemple, où les interventions entraînant souvent des traumatismes tissulaires étendus. Dans une méta-analyse récente, Wu *et coll.*⁸ ont observé une réduction significative du delirium postopératoire lors de l'utilisation *périopératoire* de dexmédétomidine chez des patients subissant une chirurgie cardiaque. Dans une analyse de sous-groupe des trois études (480 patients) ayant examiné l'effet de dexmédétomidine administrée en période *peropératoire*, le risque relatif de delirium postopératoire était de 0,38 (IC 95 %, 0,20 à 0,72). En outre, deux études réalisées chez des patients âgés subissant une chirurgie de la hanche sous anesthésie régionale ont récemment démontré une incidence réduite de delirium postopératoire⁹ ou d'agitation postopératoire¹⁰ lorsque la sédation *peropératoire* avait été réalisée à l'aide de dexmédétomidine par rapport à une sédation au propofol. Malgré ces résultats prometteurs, les effets préventifs de la dexmédétomidine sur le delirium n'ont pas été répliqués dans une population de patients chirurgicaux non ciblée. De la même manière, dans une étude randomisée contrôlée de Deiner *et coll.*³ s'intéressant à l'effet de 0,5 µg·kg⁻¹·h⁻¹ de dexmédétomidine *vs* un placebo, administrée en perfusion *peropératoire* puis pendant deux heures en salle de réveil à des patients âgés subissant une chirurgie non cardiaque majeure, aucune réduction du delirium postopératoire jusqu'au jour postopératoire 5 n'a été observée dans le groupe dexmédétomidine. Les auteurs de cette étude concluent que, en raison de sa brève durée d'action, les effets bénéfiques cessent lors de l'interruption de la perfusion. Nous ajouterons à ces résultats ceux de Kim *et coll.* qui, malgré une intervention réalisée en suivant un protocole rigoureux dans une population bien déterminée subissant une intervention ne provoquant que des lésions tissulaires limitées, n'ont pas non plus pu démontrer l'efficacité de la dexmédétomidine.

Les résultats contradictoires des études existantes soulèvent plusieurs questions quant à l'utilisation *peropératoire* optimale de la dexmédétomidine, et ces questions demeurent encore sans réponse à ce jour.

Premièrement, existe-t-il une *population de patients* cible optimale? Deuxièmement, y a-t-il une *posologie* optimale? Et troisièmement, y a-t-il un *moment* idéal? Une étude récente de Su *et coll.*¹¹ apporte un éclairage à cette dernière question. Ces auteurs ont démontré une réduction de l'incidence de delirium avec une dose sous-anesthésique de dexmédétomidine (0,1 µg·kg⁻¹·h⁻¹) administrée de façon prophylactique à des patients âgés admis à l'USI après une chirurgie non cardiaque.¹¹ Le résultat positif de cette étude réalisée en période *postopératoire* soulève la question de savoir si une perfusion de dexmédétomidine administrée exclusivement durant la période *peropératoire* est suffisante. La physiopathologie du delirium postopératoire est mal comprise; toutefois, parmi les nombreux contributeurs potentiels, citons la neuro-inflammation, l'exposition à des médicaments induisant le delirium, la douleur, ainsi que les interruptions d'une bonne hygiène de sommeil. Ces agressions sont omniprésentes chez les patients chirurgicaux, mais aucune ne se limite à la période *peropératoire*. Chez le patient chirurgical, des taux inflammatoires de cytokines et de catécholamines demeureront élevés au moins jusqu'à la fin du premier jour postopératoire.¹² Il est donc peu plausible qu'un processus pathogénique complexe, possédant des mécanismes plurifactoriels et de multiples éléments contributeurs, puisse être évité chez certaines populations de patients en n'ayant recours qu'à une simple intervention *peropératoire* telle qu'une perfusion de dexmédétomidine à faible dose et de courte durée. Tout comme c'est le cas dans d'autres domaines des soins anesthésiques et chirurgicaux, nous devons penser au-delà de la salle d'opération et élargir nos horizons, en considérant le delirium postopératoire comme ce qu'il est, soit un phénomène *périopératoire*.

En outre, la littérature à ce sujet est rendue encore plus confuse en raison des différentes définitions attribuées à l'agitation au réveil, à la sédation au réveil, et au delirium postopératoire. Le *delirium* est défini selon les critères qui tiennent lieu d'étalon-or, soit ceux du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), en tant qu'altération aiguë et fluctuante du contenu des pensées (c.-à-d. inattention) et de la conscience (c.-à-d. niveau d'éveil). Le delirium d'éveil se définit en tant que « l'apparition très précoce du delirium postopératoire avant ou à l'arrivée en salle de réveil ». ¹³ Dans la littérature, les échelles d'agitation telles que l'échelle de sédation/agitation de Riker ou l'échelle de vigilance/agitation de Richmond (*Richmond Agitation Sedation Scale*) sont fréquemment utilisées pour quantifier le delirium au réveil,¹³ ce qui a suscité une modification de la

terminologie vers « agitation au réveil » dans cet article. Le besoin d'harmonisation de la terminologie ainsi que des critères de diagnostic des troubles neurocognitifs périopératoires avec les termes utilisés par la communauté clinique plus large est criant. D'ailleurs, un groupe de travail international multi-spécialité s'est récemment réuni afin de créer un consensus autour de la nomenclature et du diagnostic des changements cognitifs périopératoires.¹⁴ Le terme « trouble neurocognitif périopératoire » a été reconnu comme terme générique englobant les troubles cognitifs préexistants, les événements aigus tels que le delirium et le déclin cognitif survenant en période postopératoire. Le groupe a recommandé que le delirium postopératoire, défini en tant que delirium survenant dans un cadre hospitalier jusqu'à une semaine après une chirurgie et correspondant aux critères de diagnostic du delirium du DSM-5, soit formellement reconnu comme une sous-catégorie spécifique de delirium. Il est préférable que survienne un épisode de lucidité entre l'agitation au réveil (également nommée delirium ou excitation au réveil) et le delirium postopératoire, bien que ce ne soit pas nécessaire, afin de poser ce diagnostic.

Dans l'étude présentée ici, l'agitation au réveil a été mesurée tout au long du séjour en salle de réveil, et le delirium postopératoire mesuré seulement après le congé de la salle de réveil. Toutefois, la limite entre la fin de l'agitation et le début du delirium n'est pas claire. L'agitation au réveil est importante d'un point de vue clinique du fait qu'elle complexifie la prise en charge des patients dans la période postopératoire immédiate, mais aussi parce qu'elle pourrait augmenter l'exposition des patients à des médicaments sédatifs induisant le delirium. En outre, il existe un lien entre le niveau de sédation et un diagnostic de delirium; le niveau d'éveil peut potentiellement affecter un diagnostic de delirium même lors de l'utilisation d'un outil de dépistage valable.¹⁵ Nous devons être particulièrement vigilants et nous assurer que la mesure du delirium ne soit pas mal évaluée en raison du niveau de sédation, notamment lorsqu'on étudie des sédatifs en tant que mesure préventive.

Tout cela étant dit, où en sommes-nous avec l'étude de la dexmédétomidine en tant que mesure préventive pour contrer le delirium postopératoire? Comme mentionné plus haut, les effets d'une perfusion peropératoire de dexmédétomidine sur le delirium postopératoire manquent de cohérence. Une recherche dans le registre ClinicalTrials.gov à l'aide des termes anglais « *postoperative delirium* » et « *dexmedetomidine* » a révélé l'existence de trois études en phase de recrutement sur l'utilisation peropératoire de dexmédétomidine pour prévenir le delirium, et de deux autres études qui ne recrutent pas encore de participants – il y a donc lieu d'être

optimiste. Toutefois, le niveau actuel de données probantes ne permet pas aux organismes professionnels de recommander l'utilisation peropératoire de dexmédétomidine chez des patients non sélectionnés comme mesure prophylactique pour prévenir le delirium. En fait, peu nombreuses sont les interventions préventives qui puissent être recommandées sur la base de données probantes rigoureuses. L'étude de Kim *et coll.* n'a pas le potentiel de modifier les recommandations, mais elle nous encourage à envisager l'utilisation peropératoire de dexmédétomidine chez les patients courant un risque élevé d'agitation au réveil.

Faut-il continuer de considérer la dexmédétomidine comme la solution miracle? Faut-il l'écartier complètement? Faudrait-il modifier notre approche afin de comparer les régimes posologiques, le moment d'administration, ou des populations spécifiques de patients? Peut-être bien, mais la réponse la plus probable réside dans le fait que le delirium postopératoire est une complication complexe et multifactorielle. Il est peu probable qu'on puisse totalement prévenir ce trouble à l'aide d'une seule intervention de courte durée. Au lieu de cette approche, une prévention efficace réside en premier lieu dans l'identification précise des patients courant un risque élevé de manifester un delirium postopératoire, suivie par des efforts coordonnés de prévention et de traitement entrepris par une équipe engagée de professionnels périopératoires – infirmières, chirurgiens, anesthésiologistes, spécialistes en réadaptation, diététiciens, travailleurs sociaux, responsables des cas, patients et familles. Une approche proactive et coordonnée n'est peut-être pas la solution miracle, mais elle a plus de chances de toucher sa cible qu'une intervention unique.

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Associate Editor, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Funding sources Anne L. Donovan has provided past paid consultation for the development of online educational materials for the Health Research and Educational Trust. Elizabeth L. Whitlock receives funding from the National Institute on Aging of the National Institutes of Health (grant number R03AG059822; ELW, PI) and the Foundation for Anesthesia Education and Research.

Conflit d'intérêt Aucun.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

Sources de financement Anne L. Donovan a reçu des honoraires de consultante pour la mise au point d'outils didactiques en ligne pour le Fonds américain de recherche et d'éducation en santé (*Health Research and Educational Trust*). Elizabeth L. Whitlock reçoit des fonds de l'Institut national sur le vieillissement (*National Institute on Aging*) des Instituts nationaux de santé (National Institutes of Health)

(numéro de bourse R03AG059822; ELW, PI) et de la Fondation pour l'éducation et la recherche en anesthésie (*Foundation for Anesthesia Education and Research*).

References

1. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390: 267-75.
2. van den Boogaard M, Slooter AJ, Bruggemann RJ, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 680-90.
3. Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2017; 152: e171505.
4. Kim JA, Ahn HJ, Yang M, Lee SH, Jeoung H, Seong BG. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anesth* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01299-7>.
5. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53.
6. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
7. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60.
8. Wu M, Liang Y, Dai Z, Wang S. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2018; 50: 33-42.
9. Mei B, Meng G, Xu G, et al. Intraoperative sedation with dexmedetomidine is superior to propofol for elderly patients undergoing hip arthroplasty: a prospective randomized controlled study. *Clin J Pain* 2018; 34: 811-7.
10. Shin HJ, Koo BW, Bang SU, et al. Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behavior in elderly patients undergoing orthopedic surgery compared to the propofol sedation. *Minerva Anesthesiol* 2017; 83: 1042-50.
11. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1893-902.
12. Lindholm EE, Aune E, Seljeflot I, Otterstad JE, Kirkeboen KA. Biomarkers of inflammation in major vascular surgery: a prospective randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 773-87.
13. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 192-214.
14. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018. *Can J Anesth* 2018; 65: 1248-57.
15. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-73.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.