



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie). Die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation vergibt 1 Credit für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Anaesthesist*.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

D. Bolkenius · C. Dumps · E. Halbeck

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Propofol

Zusammenfassung

Im Rahmen einer Serie zu den Induktionshypnotika werden im Folgenden Entwicklung und aktueller Stellenwert von Propofol behandelt. Seine Bedeutung geht weit über die eines reinen Induktionshypnotikums hinaus (Sedierung bei diagnostischen und therapeutischen Prozeduren sowie auf der Intensivstation). Im Bereich der Narkoseinduktion werden Alternativen kaum noch eingesetzt. Manche Kontraindikationen werden weiterhin kontrovers diskutiert, während andere den Anwendern wenig bewusst sind (verbreiteter „off label use“). Nebenwirkungen wie Injektionsschmerz, Infektionsrisiko oder Propofolinfusionssyndrom (PRIS) konnten durch Pharmakovigilanz verringert werden. Bei entsprechender Vorsicht kann nahezu das gesamte anästhesiologische Patientenspektrum mit Propofol behandelt werden. Hämodynamische Nebenwirkungen und das seltene, aber potenziell letal verlaufende PRIS stellen relevante Limitationen dar. Weiterentwicklungen adressieren die Wasserlöslichkeit und den Lösungsvermittler von Propofol.

Schlüsselwörter

Pharmakokinetik · Pharmakodynamik · Medikamentenbezogene Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen · Off label use · Propofolinfusionssyndrom

Die OH-Gruppe in Ortho-Position verleiht dem Propofol seine hypnotische Eigenschaft

Im Jahr 1988 wurde Propofol in Deutschland zugelassen
Das klinische Potenzial von Propofol geht weit über das eines reinen Induktionsanästhetikums hinaus

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Sie in der Lage, die wesentlichen pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften von Propofol zu benennen.
- können Sie die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen, Gründe für Anwendungsbeschränkungen und die medizinischen Gefahren eines Off label use realistisch einschätzen.
- kennen Sie den aktuellen Stand der Wissenschaft zu wichtigen Aspekten der Anwendung bei verschiedenen Patientengruppen.
- vermögen Sie, die spezifischen Vorteile der Substanz im Vergleich zu den Alternativen gewinnbringend im klinischen Alltag einzusetzen.

Geschichte

Propofol (2,6-Diisopropylphenol; **Abb. 1**) wurde 1973 von der Fa. Imperial Chemical Industries im Rahmen einer Testserie mit verschiedenen Substituenten an Diethylphenol im Tiermodell entdeckt [1]. Die OH-Gruppe in Ortho-Position reduziert den proteindenaturierenden Effekt von Phenol und verleiht ihm die hypnotische Eigenschaft. Die bestmögliche Pharmakokinetik wird durch die **Propylgruppen** in Position 2 und 6 erreicht. Mehr als 8 C-Atome in den Substituenten führen zu längeren Erholungszeiten, verzögertem Wirkeintritt und letztendlich zum Verlust der anästhetischen Wirkung [2].

Vier Jahre nach Entdeckung fanden erste klinische Studien in Belgien statt. Im Jahr 1978 begannen multinationale Studien, die 1980 wegen eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils (Anaphylaxie und Injektionsschmerz) gestoppt wurden. Hierfür konnte die initial verwendete Trägerlösung **Cremophor** verantwortlich gemacht werden. Sie wurde durch eine Soja-Öl-Emulsion ersetzt, die die gleichen Komponenten wie kommerziell erhältliche Fettemulsionen zur intravenösen Ernährung enthält [3]. In dieser Formulierung erfolgte 1986 die Marktzulassung in Großbritannien. Im Jahr 1988 wurde Propofol auch in Deutschland und 1989 in den USA zugelassen.

Die Eignung zur kontinuierlichen Anwendung bei kritisch Kranken und zur Narkoseaufrechterhaltung wurde 1987/1988 nachgewiesen [4]. Damit wurde das große klinische Potenzial des Wirkstoffs, das weit über das eines reinen Induktionsanästhetikums hinausgeht, schon früh erkannt. Bereits in den ersten Jahren konnten so Marktanteile der ehemaligen Wettbewerber Propanidid und Alphaxolon/Alphadolon – deren Probleme ebenfalls mit Cremophor

Drugs for intravenous induction of anesthesia: propofol

Abstract

In a series of articles dealing with hypnotics for induction of anesthesia, this article describes the development and current value of propofol. Its significance far exceeds that of a pure induction hypnotic (sedation in diagnostic and therapeutic procedures and on the intensive care unit). Propofol is also used for sedation in diagnostic and therapeutic procedures and on the intensive care unit. In the field of induction of anesthesia, the alternatives are barely used. Some contraindications are still controversial whereas others are no longer sufficiently anchored in the users' awareness (widespread off-label use). Adverse effects, such as injection pain, infection risk and propofol-related infusion syndrome (PRIS) could be significantly reduced by pharmacovigilance. With appropriate caution nearly the whole spectrum of anesthesiology patients can be treated using propofol. The hemodynamic side effects and the rare but potentially fatal PRIS are limitations. Further developments address the water solubility and the solubilizing agents of propofol.

Keywords

Pharmacokinetics · Pharmacodynamics · Drug-related side effects and adverse reactions · Off-label use · Propofol infusion syndrome

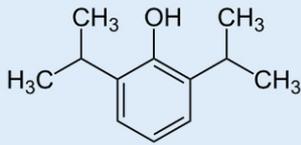


Abb. 1 ▲ Strukturformel des Propofols

zusammenhängen – sowie anderer heute noch gebräuchlicher Induktionsanästhetika übernommen werden [3].

Das Konzept der Target Controlled Infusion (TCI) erlangte 1996 Marktreife [4]. Aktuell sind 3 Konzentrationen (0,5 %, 1 % und 2 %) in unterschiedlichen Emulsionen von 6 verschiedenen Herstellern auf dem deutschen Markt erhältlich.

Pharmakodynamik, Bindungsrezeptoren und Wirkmechanismus

Propofol hat aufgrund seiner hohen **Lipophilie** einen raschen Wirkungseintritt und supprimiert global die elektrische und die metabolische Aktivität im Zentralnervensystem (ZNS). Dies führt dosisabhängig zu Anxiolyse, Amnesie und Bewusstlosigkeit [1]. Subhypnotische Dosierungen wirken außerdem traumfördernd, euphorisierend und sexuell enthemmend, was neben der leichten Zugänglichkeit bei medizinischem Personal zu einer relevanten suchtmedizinischen Inzidenz geführt hat [1, 5]. Propofol senkt den zerebralen Blutfluss und den intrakraniellen Druck [6]. Im Elektroenzephalogramm (EEG) werden Gamma- und Alpha-Aktivität zugunsten eines Delta- und Theta-Rhythmus reduziert bis hin zur „burst suppression“ [1]. Ohne Komedikation werden 50 % der maximalen EEG-Veränderungen bei einem Plasmaspiegel von 2,3 µg/ml erreicht; das Augenöffnen des Patienten auf Kommando gelingt bei etwa 1 µg/ml [2]. Üblicherweise werden zur Allgemeinanästhesie Plasmaspiegel von 2–4 µg/ml angestrebt [7].

Aufgrund ausgeprägter **Reflexdämpfung** werden laryngeale Reflexe und der Barorezeptorreflex supprimiert. Ersteres führt zu guter Toleranz pharyngealer und supraglottischer Instrumentierung (Larynxmaske, -tubus, Ösophagogastroduodenoskopie [ÖGD], transösophageale Echokardiographie [TEE]) sowie zu guten Intubationsbedingungen, auch ohne Muskelrelaxation [8]. Letzteres schwächt die kompensatorische Reflertachykardie bei Blutdruckabfall ab. Antiemetische und mögliche analgetische bzw. opioidsparende Effekte sowie ein rasches und zugleich sanftes Erwachen runden die Vielzahl an positiven Eigenschaften ab [9, 10].

Die Wirkung von Propofol resultiert aus der Interaktion mit zahlreichen Rezeptoren und Ionenkanälen [11]:

- Propofol potenziert die inhibitorische GABA_A- und GABA_B-Rezeptor-Aktivität.
- Propofol inhibiert N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren.
- Propofol moduliert Kalzium- und Natriumionenkanäle.

Im Tiermodell zeigt sich bei hohen Plasmakonzentrationen außerdem eine Inhibition von β-Rezeptoren [12]. Propofol hemmt die Glutamatfreisetzung [11] und interagiert mit dem Endocannabinoidsystem, mit dem Dopaminsystem [5] und mit Glycinrezeptoren [13]. Bezüglich der analgetischen Wirkkomponente wird die Interaktion mit Cannabinoid-1 und Cannabinoid-2- und NMDA-Rezeptoren vermutet und die Beteiligung von δ-Opioid-Rezeptoren postuliert [1, 10]. Individuelle Unterschiede in der zerebralen Empfindlichkeit können, kaschiert von der blutdrucksenkenden und bradykardisierenden Wirkung, zu intraoperativer Wachheit („awareness“) führen. Deswegen wird bei der Narkoseaufrechterhaltung mit Propofol ein **EEG-basiertes Narkosetiefenmonitoring** empfohlen [8, 9, 10].

Pharmakokinetik und Dosierung

Propofol wird nach i.v.-Injektion zu 98 % an Plasmaproteine gebunden, woraus ein hohes **zentrales Verteilungsvolumen** resultiert [2]. Die Verteilungs-Clearance erreicht mit 3–4 l/min etwa 60–80 % des Herzzeitvolumens [15]. Propofol hat in einer Dosierung von 1,5–2,5 mg/kgKG beim Erwachsenen zur Narkoseinduktion einen Wirkeintritt nach 30–60 s [1, 16]. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in Leber (60 %) und Nieren [17]. Dabei ist die metabolische Clearance mit 1,5–2,1 l/min nicht nur höher als der hepatische Blutfluss, sondern auch 10-fach höher als die von Thiopental [2, 15]. Nach Glucuronidierung und Sulfatierung werden die inaktiven Metaboliten zu 88 % renal eliminiert [2, 18].

Das Konzept der „target controlled infusion“ erlangte 1996 Marktreife

Propofol senkt den intrakraniellen Druck

Bezüglich der analgetischen Wirkkomponente wird die Interaktion mit Cannabinoid- und NMDA-Rezeptoren vermutet

Nach Glucuronidierung und Sulfatierung werden die inaktiven Metaboliten zu 88 % renal eliminiert

Die Plasma-HWZ ist kontextsensitiv

Die Volumina der Kompartimente und die resultierenden HWZ variieren interindividuell signifikant

Bei Kindern sind höhere Dosierungen als bei Erwachsenen notwendig

Zur Sedierung unter erhaltener Spontanatmung muss Propofol niedriger als zur Induktion dosiert werden

Durch Veränderung der Lipidemulsion konnte der Injektionsschmerz reduziert werden

Die Pharmakokinetik von Propofol lässt sich gut mit einem **Dreikompartimentenmodell** beschreiben, das ein zentrales Kompartiment (Herz, Lungen, Nieren, Gehirn), ein schnell äquilibrierendes Kompartiment (Muskulatur, innere Organe) und ein eher langsam äquilibrierendes Kompartiment (Fett, Knochen, das „tiefe“ Kompartiment) enthält [2]. Die terminale Eliminationshalbwertszeit (Eliminations-HWZ) ist wegen der großen Lipophilie mit einem extrem hohen und variablen peripheren Verteilungsvolumen und träger Rückverteilung aus dem tiefen peripheren Kompartiment mit 13–45 h relativ lang [2, 19, 20]. Nach 10 Tagen Sedierung kann sie bis zu 3 Tage betragen [6]. Wegen der kurzen Distribution-HWZ von 1–4 min ist die Wirkdauer zunächst kurz. Die Plasma-HWZ ist kontextsensitiv: Sie nimmt mit zunehmender Applikationsdauer zu, weil trotz der hohen Plasma-Clearance von 1,6–3,4 l/min die peripheren Kompartimente langsam gesättigt werden und eine zunehmende Rückverteilung stattfindet [6]. Dies muss bei der Narkoseaufrechterhaltung mit Propofol berücksichtigt werden, indem die initiale Infusionsrate nach etwa 10 und 20 min von 10 über 8 auf 6 mg/kgKG/h reduziert wird, um eine übermäßige Kumulation zu vermeiden.

Zwar wurde dieses Regime validiert, es besteht aber eine signifikante interindividuelle Variabilität bei den Volumina der Kompartimente und den resultierenden HWZ. Die kontextsensitive HWZ kann nach 4-h-Steady-state-Infusion 8–25 min und nach 12 h 12–46 min betragen [16]. Bei Kindern nimmt sie stärker zu [7].

Für das TCI-Konzept wurden **patientendatenbasierte Rechenalgorithmen** entwickelt. Damit kann die Narkosetiefe analog zu den Möglichkeiten bei der Inhalationsanästhesie über die Zielkonzentration im Plasma bzw. im Gewebe gesteuert werden [20, 21]. Die eingestellte Konzentration im Zielkompartiment wird schnell und zuverlässig erreicht und dauerhaft aufrechterhalten. Darüber hinaus wird ein Aufwachzeitpunkt vorhergesagt [22]. Höhere Dosierungen als die oben genannten sind bei Kindern wegen ihres viel größeren zentralen Kompartiments und der schnelleren Umverteilung nicht nur für die Narkoseeinleitung (3–5 mg/kgKG), sondern auch für die Aufrechterhaltung nötig [7, 16]. Das Regime von Mc Farlan reduziert eine initiale Infusionsrate von 15 mg/kgKG/h in 4 Schritten auf 9 mg/kgKG/h [7]. In der Praxis werden aber eine deutlich größere Induktionsdosis als 2,5 mg/kgKG und dafür geringere Infusionsraten gewählt. Das pädiatrische TCI-System (Paedfusor) funktioniert gut für Säuglinge und Kleinkinder. Ab dem Alter von 6 Jahren ist das **Schnider-Modell** (ein TCI-Modell basierend auf Konzentrations- und Wirkungsmessungen von Propofol unter Berücksichtigung verschiedener Altersgruppen) besser geeignet. Jenseits des Säuglingsalters können EEG-basierte Systeme zur Narkosetiefenmessung sinnvoll angewendet werden [7].

Zur Sedierung unter erhaltener Spontanatmung muss Propofol niedriger dosiert werden. Bei Kindern kann mit einem Initialbolus von 1 (–2) mg/kgKG begonnen werden, gefolgt von einer Infusion mit 4,5–12 mg/kgKG/h [14]. Soll die Spontanatmung erhalten bleiben, ist eine **titrierende Vorgehensweise** nötig, und eine Dosisanpassung bei Komedikation mit Midazolam, Opioiden oder Ketamin. Vorsichtig dosiert werden muss Propofol bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, erhöhtem intrakraniellen Druck, Hypovolämie und Hypoproteinämie, bei schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz und bei hohem Lebensalter. Aus toxikologischer Sicht hat Propofol ein bemerkenswertes Sicherheitsprofil: Die Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere nach der i.v.-Applikation sterben (LD₅₀), beträgt 42 bzw. 53 mg/kgKG bei Ratten bzw. Mäusen [6].

Nebenwirkungen

Injektionsschmerz

Injektionsschmerz tritt abhängig von der Größe der punktierten Vene mit einer Häufigkeit von 6–28 % lokal infolge einer **Venenwandreizung** auf [6]. Durch Veränderung der Lipidemulsion mit einem höheren Anteil mittelkettiger Fettsäuren und Reduktion der Konzentration auf 0,5 % konnte der Injektionsschmerz reduziert, aber nicht aufgehoben werden [23]. Eine **Lidocainbeimischung** (1 ml 1 %iges Lidocain ohne Konservierungsstoffe auf 20 ml Propofol) ermöglicht jedoch eine schmerzfreie Narkoseeinleitung, auch ohne Vorabgabe von Opioiden [24].

Hypotension und Bradykardie

Wesentliche und häufige hämodynamische Nebenwirkungen der Narkoseinduktion mit Propofol bestehen in Hypotension und Bradykardie. Der mittlere arterielle Blutdruck („mean arterial pressure“, MAP) fällt durch Sympathikolyse und Vasodilatation bei Applikation von 2 mg/kgKG um etwa 30 % ab [8]. Dabei sinkt zunächst die myokardiale Vorlast aufgrund von Venodilatation und bei höherer Dosierung die Nachlast wegen eines peripher vaskulären Widerstandsverlustes. Bei **Fentanylkomedikation** fällt der MAP sogar um 47 % [2]. Durch langsame Applikation und niedrigere Dosis kann der hypotensive Effekt gemildert, aber nicht aufgehoben werden [25]. Bradykardie und Hypotension sind nach Induktion stärker ausgeprägt als bei Thiopental [26]. Die myokardiale Kontraktilität wird stärker als durch Thiopental oder Etomidat beeinträchtigt [25], und die Herzfrequenz kann trotz Hypotension gleichbleiben oder sogar abfallen. Grund ist die Suppression des **Barorezeptorreflexes** [25]. Bei simultaner vagaler Stimulation oder paralleler Gabe von α -Rezeptor-Agonisten kann es zu ausgeprägter Bradykardie kommen.

Apnoe und Hypopnoe

Apnoe und Hypopnoe sind **dosishabhängige Phänomene** und bei Narkoseinduktion zumeist irrelevant. Eine Ausnahme stellt wegen der Wirkdauer von Propofol der unerwartet schwierige Atemweg mit schwieriger Maskenbeatmung oder bei „rapid sequence induction“ (RSI) dar. Bei Sedierung unter Spontanatmung können Atemwegsobstruktion und zentrale Atemdepression störend sein. Sie führen zur Reduktion von Atemfrequenz, Tidal- und Minutenvolumen, inspiratorischem Fluss und funktioneller Residualkapazität (FRC; [14]).

Infektionsrisiko

Die in Deutschland verfügbaren Propofolformulierungen enthalten keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Da die Emulsion einen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen darstellt, sollten die dezidierten **Hygienebestimmungen** der Fachinformationen eingehalten werden, um das Infektionsrisiko für die Patienten gering zu halten. Insbesondere darf aus hygienischen Gründen die Dauer der Anwendung aus einem Infusionssystem 12 h nicht überschreiten. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden, und etwaige Reste müssen nach der Narkoseinduktion verworfen werden [27, 28, 29]. In den USA wird als mikrobieller Hemmstoff der Chelatbildner Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) zugesetzt. Die Datenlage zu dieser Praxis ist allerdings nicht eindeutig [1].

Hypertriglyzeridämie

Hypertriglyzeridämie ist ein weiteres Problem, das aufgrund des Lösungsvermittlers auftritt. Daher ist 0,5 %iges Propofol für die Narkoseaufrechterhaltung und die Langzeitsedierung von kritisch Kranken nicht zugelassen. Handelsübliche Propofolemulsionen enthalten jeweils 10 % Sojaöl und damit 1,1 kcal/ml [30]. Hieraus ergibt sich eine Zufuhr von mehr als 700 kcal bei üblichen Tagesdosen, die in der **Kalorienbilanz** zu berücksichtigen sind.

Pankreatitis

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Propofol und Pankreatitis ist ungeklärt und in nur wenigen Fallberichten beschrieben. Eine Assoziation zur Hypertriglyzeridämie wird diskutiert [3]. Gegen die Anwendung bei der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) bestehen keine Bedenken. Zur Sedierung von Patienten mit Pankreatitis gibt es keine Empfehlungen [31].

Der MAP fällt bei Propofolapplikation von 2 mg/kgKG um etwa 30 % ab

Bei Sedierung unter Spontanatmung können Atemwegsobstruktion und zentrale Atemdepression stören

Die Dauer der Anwendung aus einem Infusionssystem muss unter 12 h betragen

Handelsübliche Propofolemulsionen enthalten jeweils 1,1 kcal/ml

Gegen die Anwendung von Propofol bei der ERCP bestehen keine Bedenken

Die Letalität des PRIS beträgt insgesamt ca. 50 %

Typisches dosisabhängiges Frühsymptom ist das Herzversagen

Ein Pathomechanismus für die Spätsymptome des PRIS ist die Inhibition der Fettsäureoxidation

Die sofortige Unterbrechung der Propofolzufuhr ist die einzige therapeutische Möglichkeit

Eine Induktionsdosis führte zu keinen kritischen Ereignissen bei Patienten mit gesicherter Mitochondriopathie

Myokloni

Exzitatorische Phänomene im ZNS können zu Myokloni und laut Fachinformation zu **Krampfanfällen** bei anfälligen Personen führen. Erklärt werden diese Phänomene mit unterschiedlichem Wirkungseintritt bei exzitatorischen und inhibitorischen zentralen Strukturen [31, 32].

Propofolinfusionssyndrom

Das Propofolinfusionssyndrom (PRIS) ist ein sehr seltenes, äußerst vielgestaltiges und schwierig zu diagnostizierendes Krankheitsbild mit häufig schwerwiegendem oder fatalem Verlauf. Die Letalität des PRIS beträgt insgesamt ca. 50 % mit abnehmender Tendenz in den letzten Jahren. Die Inzidenz des PRIS ist nach Anpassung der Fachinformationen 2001 und 2006 zwar gleichgeblieben, seine Ausprägung hat sich jedoch verändert, von letalen Verläufen hin zu **milderen Verläufen** bei aktuell niedrigeren Infusionsraten [33, 34]. Initial wurde das PRIS bei Kindern insbesondere im Zusammenhang mit hohen Dosierungen beschrieben [35]. Es kann jedoch auch bei Erwachsenen und bei Infusionsraten unter 4 mg/kgKG/h auftreten [33, 35]. **Hohe Infusionsraten**, längere Applikationszeiträume und Fieber sind unabhängige Risikofaktoren für letale Verläufe.

In der ersten prospektiven Multizenterstudie betrug die Inzidenz des PRIS auf Intensivstation 1,1 %. Die betroffenen Erwachsenen hatten im Median 3 Tage (1 bis 6) lang Propofol erhalten. Zwei von 11 Patienten entwickelten das PRIS innerhalb von 24 h und 10 von 11 innerhalb von 3 Tagen [34]. Typische dosisabhängige Frühsymptome sind metabolische Azidose (86 %) und Herzversagen (88 %). **Spätsymptome** wie Rhabdomyolyse, Arrhythmien und andere EKG-Veränderungen sind offenbar eher abhängig von der Dauer der Applikation. Weitere Symptome sind Hypotension, Bradykardie, kardiogener Schock, Asystolie, Hyperkaliämie, Hypertriglyzeridämie, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Leber- und Nierendysfunktion und Verfärbung des Urins [33, 35].

Aussagen zur Pathogenese haben derzeit teilweise noch hypothetischen Charakter. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Koenzym Q wird vermutet, dass Propofol die **Atmungskette** entkoppelt oder inhibiert [36]. Dafür sprechen tierexperimentelle Daten und Befunde von Muskelbiopsien bei Patienten mit PRIS. Ein weiterer Pathomechanismus, insbesondere für die Spätsymptome des PRIS, ist die Inhibition der Fettsäureoxidation [35]. Neben den genannten Faktoren sind pathogenetisch eine gesteigerte Lipolyse, mitochondriale Dysfunktion, kritische Krankheit und Komedikation mit Katecholaminen und Glukokortikoiden beteiligt. Begünstigende Faktoren können (subklinische) Mitochondriopathie, Status epilepticus, Sepsis, Schädel-Hirn-Trauma, hoher Stresslevel und entleerte Kohlenhydratspeicher sein [33, 35].

Bisher existiert keine spezifische Therapie für das PRIS. Daher ist die einzige Möglichkeit, eine weitere Verschlechterung oder den Tod des Patienten zu verhindern, eine frühzeitige Diagnose und die sofortige Unterbrechung der Propofolzufuhr [33, 35]. Schroepfel et al. konnten in einer Multizenterstudie zeigen, dass durch regelmäßige Kontrolle der Kreatin(phospho)kinase (CPK) mit einem „Cut-off“-Wert von 5000 U/l die Inzidenz des PRIS bei Traumapatienten auf der Intensivstation um den Faktor 10 gesenkt werden kann [37].

Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Mitochondriopathien

Da Propofol durch zahlreiche Mechanismen den mitochondrialen Metabolismus beeinflusst, läge es nahe, bei Patienten mit gesicherten oder wahrscheinlichen Mitochondriopathien auf seine Anwendung zu verzichten [33, 35]. In mehreren Fallserien konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Induktionsdosis nicht zu kritischen Ereignissen bei Patienten mit gesicherter Mitochondriopathie führte [38], weshalb die Autoren gegenüber einer solchen Praxis keine Vorbehalte haben. Auf kontinuierliche Anwendung von Propofol sollte bei derart vulnerablen Patienten verzichtet werden.

Kreislaufchock

Wegen der teilweise ausgeprägten Kreislaufdepression ist ein Kreislaufchock jeglicher Ursache eine wichtige Kontraindikation [31].

Allergie

Laut den aktuellen Fachinformationen darf Propofol (0,5 %, 1 %, 2 %) nicht angewendet werden bei Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Propofol, Soja, Ei oder Erdnuss. Bei **Lebensmittelallergien** gibt es allerdings keinen durch Allergietestung belegten Fall von propofolinduzierter Anaphylaxie und daher kontroverse Expertenmeinungen. Ei-Lecithin wird in Propofol in hochgereinigtem Zustand verarbeitet. Es wird aus Eigelb extrahiert und gehört nicht zu den bekannten Allergenen bei Vorliegen einer Eiweißallergie. Alle Versuche, einen Kausalzusammenhang zwischen einer Eiweißallergie und einer Reaktion auf Propofol herzustellen, blieben bisher negativ oder wiesen auf eine andere Genese der Anaphylaxie hin. Ähnlich verhält es sich bei der Sojaallergie: **Raffiniertes Sojaöl**, wie es in Propofol vorliegt, ist sicher für Patienten mit Sojaallergie, weil die allergen wirksamen Proteine während des Reinigungsprozesses entfernt werden und somit nicht in ausreichender Konzentration vorliegen, um eine Reaktion auszulösen. Kutane Prick-Testungen mit Sojaöl und Propofol waren negativ bei Patienten mit Sojaallergie. Auch bei Erdnussallergie ist die Anwendung von Propofol unbedenklich, weil die Bedenken lediglich auf einer möglichen Kreuzreaktion mit Sojaweiß beruhen [39]. **Anaphylaktoide Reaktionen** durch Histaminliberation kommen bei den aktuellen Emulsionen nicht vor [25].

Epilepsie

In den Fachinformationen wird Epilepsie als Kontraindikation angegeben. Dies ist umstritten, da bisher bei Myoklonien unter Propofol keine Krampfpotenziale abgeleitet werden konnten und Propofol eine hohe **antikonvulsive Potenz** besitzt [30, 32].

Intensivbehandlung

Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist Propofol zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung kontraindiziert. Für die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen ist Propofol nicht zugelassen [27, 28, 29]. Propofol, 0,5 %ig, ist kontraindiziert zur Aufrechterhaltung einer Narkose, bei Kindern zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen und allgemein zur Sedierung auf einer Intensivstation [27]. Bei **erwachsenen Patienten** soll zur Sedierung auf der Intensivstation eine Dosis von 4 mg/kgKG und eine Applikationsdauer von 7 Tagen nicht überschritten werden [28, 29].

Degradation

Die Propofolemulsion darf wegen der Gefahr der beschleunigten Degradation (■ **Abb. 2**) nicht mit anderen Infusions- oder Injektions-Lösungen gemischt werden. Degradation ist ein stufenweiser Prozess, bei dem kleine Öltröpfchen mit der optimalen Größe von 0,15–0,3 µm zu immer größeren Tropfen verschmelzen, bis schließlich die Phasen getrennt sind [3]. Durch die Verschmelzung verkleinert sich die Gesamtoberfläche der Öltröpfchen und die Freisetzung von Propofol wird verlangsamt. Außerdem kann es zu **Konzentrationsunterschieden** innerhalb einer Spritze oder zur Fettembolisation kommen [3].

Die wichtigste Ausnahme bildet die Mischung mit konservierungsmittelfreier 1 %iger Lidocainlösung im Verhältnis 20:1 zur Prophylaxe des Injektionsschmerzes kurz vor Applikation. Je nach Hersteller sind weitere Ausnahmen möglich: Glucoselösung 5 %ig, NaCl-Lösung 0,9 %ig (auch in Kombination) und Alfentanil. Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium sollen nicht ohne vorheriges Spülen über denselben venösen Zugang verabreicht werden [1]. Die natürliche Degradation beginnt direkt nach der Herstellung und beschleunigt sich bei **falscher Lagerung** (<4 °C oder >22 °C) oder Mischung erheblich [3].

In Propofol wird hochgereinigtes Ei-Lecithin verarbeitet

Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist Propofol zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung kontraindiziert

Durch die Degradation wird die Freisetzung von Propofol verlangsamt

Zur Injektionsschmerzprophylaxe darf Propofol mit 1 %iger Lidocainlösung im Verhältnis 20:1 kurz vor Applikation gemischt werden

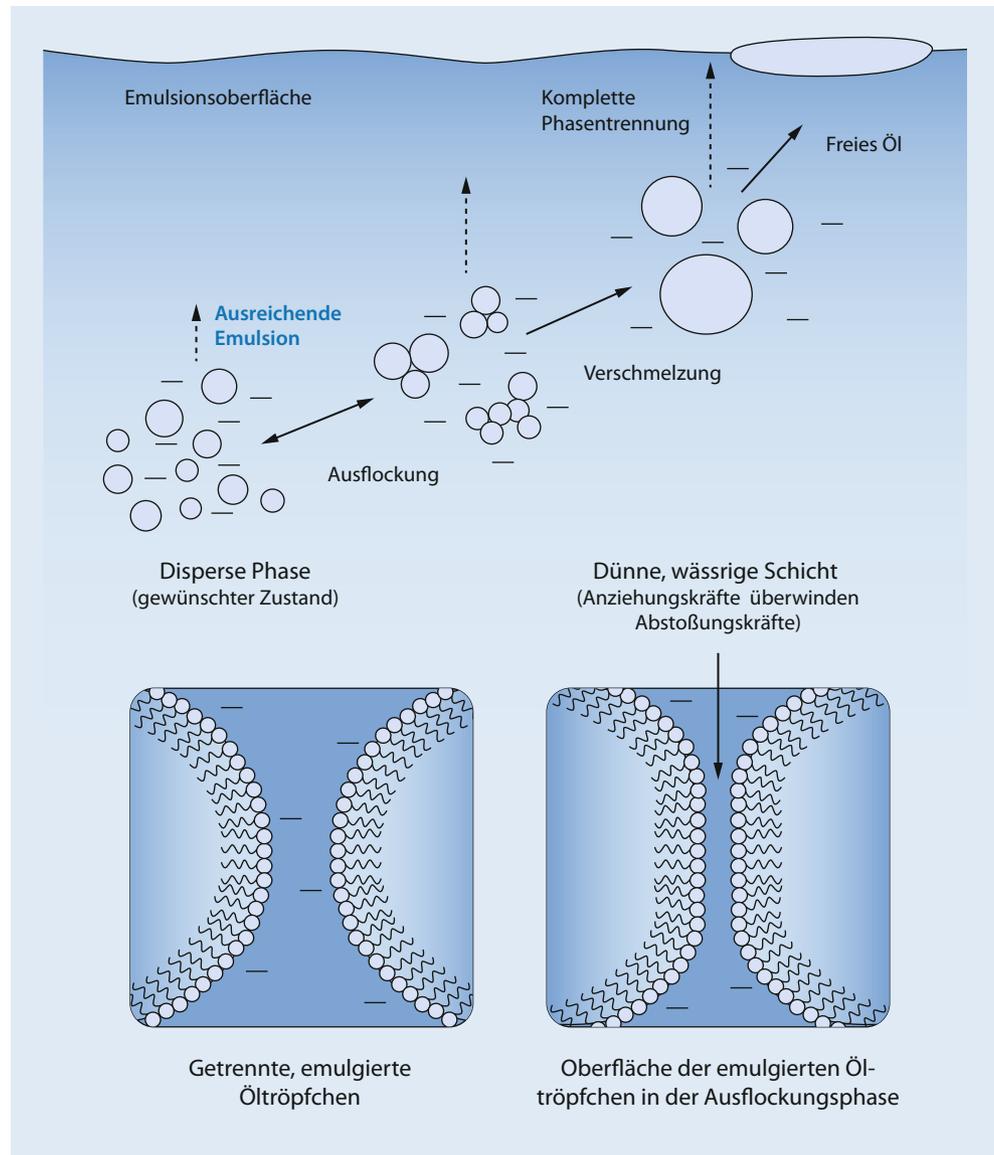


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Degradation. Die Vergrößerung zeigt den Ausflockungsprozess vor der Verschmelzung. (Mod. nach Baker und Naguib [3])

Indikationen, Zulassungserweiterung

Propofol (0,5 %ig und 1 %ig) verfügt seit einigen Jahren über eine sehr breite Zulassung:

- für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen und Kindern im Alter über einem Monat;
- für die Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen bei Erwachsenen und Kindern im Alter über einem Monat;
- für die Sedierung von Patienten im Alter über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung. Hierbei ist zu beachten, dass Propofol maximal 7 Tage verabreicht werden darf.

Propofol, 2 %ig, darf erst bei Kindern über 3 Jahre angewendet werden [29].

Spezifische Vorteile und Anwendungsgebiete

Ambulante Anästhesie

Zahlreiche Vorteile von Propofol erklären v. a. seine Beliebtheit in der ambulanten Anästhesie:

- Die mittlerweile geringen Arzneimittelkosten für Propofol und die Tatsache, dass das Vorhalten inhalativer Anästhetika, einschließlich Vaporen und Gasabsaugung, auch für die Aufrechterhaltung der Narkose nicht zwingend erforderlich ist. Es resultieren insgesamt geringere Kosten, einfachere Logistik und fehlende Arbeitsplatzbelastung [16].
- Die Unterdrückung laryngealer und bronchialer Reflexe, die das unproblematische Platzieren einer Larynxmaske erlaubt, und notfalls auch eine Intubation ohne zusätzliche Anwendung eines Muskelrelaxans [8]. Im Gegensatz zu Thiopental und Etomidat fällt die hämodynamische Antwort (Tachykardie und Hypertension) auf die Laryngoskopie deutlich milder aus [2].
- Das angenehme und sanfte Erwachen betrifft alle Altersgruppen. Propofol reduziert aber besonders im Kindesalter die Inzidenz des Aufwachdelirs, verglichen mit Inhalationsanästhetika, deutlich [40, 41].
- Bei Sedierung gibt es weder „bad trips“ noch Dysphorie beim Aufwachen, im Vergleich zu Ketamin. Auch findet sich keine paradoxe (Kinder) bzw. delirogene (Greise) Wirkung, verglichen mit Midazolam [14, 42, 43].
- Die antiemetische Wirkung reduziert die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) und damit die Verweilzeiten im Aufwachraum und ungeplante Hospitalisierung. Die Patientenzufriedenheit ist – verglichen mit volatilen Anästhetika – höher [10].
- Im Vergleich zu inhalativen Anästhetika ist der postoperative Analgetikabedarf reduziert [1, 10].
- Nahezu uneingeschränkte Anwendbarkeit im ambulanten Patientenkollektiv: Sicherheit bei maligner Hyperthermie (MH), Porphyrie, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie bei allen ambulant behandelbaren Risikogruppen gemäß der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) und Altersgruppen, Eignung als Hypnotikum für prozedurale Sedierung unter Spontanatmung bis hin zur Intubationsnarkose [1, 14].

Stationärer Bereich

Auch im stationären Bereich und bei Patienten höherer ASA-Klassen wird Propofol aufgrund zahlreicher positiver Eigenschaften häufig eingesetzt.

Neurochirurgie

In der Neurochirurgie erfreut sich Propofol sowohl zur Induktion als auch zur Aufrechterhaltung der Narkose großer Beliebtheit. Dies ist durch **neuroprotektive Effekte** begründet, die sich u. a. aus der Reduktion des zerebralen O₂-Metabolismus, des intrakraniellen Blutflusses und des intrakraniellen Drucks ergeben [6]. Außerdem hat Propofol durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Radikalfängern auf Phenolbasis wie Vitamin E **antioxidative Wirkung**. Es erhöht die Konzentration von Glutathion im Gewebe und reduziert die Lipidperoxidation [6, 11]. Durch eine Hemmung der Glutamatfreisetzung und eine verstärkte Glutamataufnahme in die Zellen verringert Propofol dessen Exzitotoxizität an postsynaptischen Rezeptoren, die durch exzessiven Kalziumeinstrom die Zellen schädigt. Sowohl die GABAerge hemmende Wirkung auf die synaptische Transmission als auch die Hemmung der Glutamatwirkung auf NMDA-, AMPA- und Glutamat-Rezeptoren spielen hierbei eine Rolle [11]. Propofol moduliert außerdem in hypnotischer Dosierung in günstiger Weise für die **Apoptoseregulation** zuständige Proteine [6, 11].

Propofol supprimiert die Produktion proinflammatorischer Substanzen wie Prostaglandin E₂, Thromboxan B₂, Zyklooxygenase, Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin(IL)-1 β und IL-10 in Mikroglia [11]. Auch eine Down-Regulation von Aquaporin 4 und die konsekutive Reduktion eines Reperfusionsoödems konnten gezeigt werden [11].

Im Tiermodell reduzierte Propofol die neuronale Schädigung, das Infarktvolumen und die Schwellung nach vorübergehender globaler oder fokaler zerebraler Ischämie [6]. Insbesondere terminiert Propofol sehr effektiv den therapierefraktären Status epilepticus [6] und kann zur Burst suppression im EEG verwendet werden [30]. Ein wesentlicher Vorteil ist, dass Propofolkon-

Propofol verringert die Exzitotoxizität von Glutamat an postsynaptischen Rezeptoren

Propofol supprimiert die Produktion proinflammatorischer Substanzen

Propofol terminiert sehr effektiv den therapierefraktären Status epilepticus

In der Lungenchirurgie und bei der Bronchoskopie ist die TIVA mit Propofol das Mittel der Wahl

Für Früh- und Neugeborene besteht keine Propofolzulassung

Die Reduktion des Aufwachdelirs bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren ist ein wesentlicher Vorteil

Nachteil von Propofol ist die Abschwächung der koronaren Autoregulation

Der Herzindex wurde unter Propofolnarkose signifikant stärker beeinträchtigt

zentrationen, die ein isoelektrisches EEG hervorrufen, unter denen liegen, die die myokardiale Kontraktilität verringern [15].

Traumatologie

In der Traumatologie gelten insbesondere bei begleitendem **Schädel-Hirn-Trauma** die zuvor gemachten Aussagen bezüglich der neuroprotektiven Wirkung. Hier ist das Ziel der gesamten Therapie und auch der Sedierung, eine **sekundäre Hirnschädigung** zu vermeiden. Eine wesentliche Kontraindikation stellt allerdings ein Kreislaufschock jeglicher Ursache dar [15]. Dies schmälert die Verwendbarkeit von Propofol beim Polytraumatisierten.

Lungenchirurgie und Bronchoskopie

In der Lungenchirurgie und bei der Bronchoskopie ist die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol das Mittel der Wahl [44, 45]. Wesentliche Gründe sind die fehlende Beeinflussung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (HPV), fehlende Operationsfeldbelastung, bessere Steuerbarkeit bei „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD; unzuverlässige endtidale Gasmessung), Kompatibilität mit Jet-Ventilation, bronchodilatative Wirkung, gedämpfter Hustenreflex bei erhaltener mukoziliärer Clearance, geringere Stressantwort und geringere Expression proinflammatorischer Zytokine [44]. Bei Sedierung mit Propofol wird außerdem das Gefühl der **Dyspnoe** supprimiert [45].

Kinderanästhesie

Für die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen ist Propofol nicht zugelassen [27, 28, 29]. Wegen hochvariabler und nichtlinearer Veränderungen von Verteilungsvolumina und Plasma-Clearance aufgrund metabolischer Unreife, Senkung des MAP sowie Reduktion der Hirndurchblutung und der Gewebeoxygenation in dieser Patientengruppe wird von der Verwendung abgeraten [7, 16, 46]. Praktische Aspekte wie die Möglichkeit, einen venösen Zugang in Narkose zu etablieren, und eine lange erhaltene Spontanatmung bei ausreichender Narkosetiefe machen die **inhalative Induktion** bei Kleinkindern und Säuglingen attraktiv. Hinzu kommt die Vermeidung des Injektionsschmerzes, der auch bei 0,5 %igem Propofol auftritt und zu einem Sauerstoffsättigungsabfall infolge Luftanhaltens, Schreiens und erschwelter Maskenbeatmung oder zum Verlust des venösen Zugangs führen kann.

Allerdings hat Propofol auch wesentliche Vorteile bei Kindern, insbesondere die Reduktion des Aufwachdelirs im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren [7, 40, 41] und von PONV, das ab einem Alter von 2 bis 3 Jahren auftritt [7, 10]. Bei unklaren muskulären und neuromuskulären Erkrankungen ist eine Intubation mit Propofol ohne Muskelrelaxans möglich [8], und seine Verwendung bei Disposition zur malignen Hyperthermie (MH) ist unbedenklich [14].

Kardiologie und -chirurgie

In der Kardiologie und Kardiochirurgie steht der Erhalt einer **stabilen Hämodynamik** im Vordergrund. Die meisten Hypnotika und Opioide reduzieren den Sympathikotonus. Bei Propofol kommt verstärkend die oben besprochene, über Kalzium- und β -Antagonismus vermittelte Bradykardie und Hypotension hinzu. Bei kardial vorerkrankten Patienten wird beides durch die oft bestehende antihypertensive, antiischämische und bradykardisierende Eigenmedikation akzentuiert. Weitere Nachteile von Propofol sind die im Tierversuch gut dokumentierte negativ-inotrope Wirkung [25] und die Abschwächung der koronaren Autoregulation, was bei Koronarstenosen zu Steal-Effekten und Ischämie führen kann [47]. Trotz dieser Nachteile findet Propofol in Kardiologie und Kardioanästhesie Anwendung [25, 48, 49].

Theoretische Vorteile von Propofol in der Reperusionsphase nach Anschluss an die **Herz-Lungen-Maschine** (HLM) beziehen sich auf seine kalziumantagonistische Wirkung und seine Eigenschaft als Radikalfänger. Diese Eigenschaften fanden allerdings bisher keinen Niederschlag in einem verbesserten klinischen Outcome. Im Gegenteil hebt Propofol den präkonditionierenden Effekt von inhalativen Anästhetika bei Ischämie/Reperfusion sogar auf [50]. In einer großen Metaanalyse wurde Propofol mit mehreren inhalativen Anästhetika zur Aufrechterhaltung der Narkose bei koronarer Bypasschirurgie verglichen. Im Vergleich zu Sevofluran wurden bei Propofol signifikant mehr Inotropika und Vasopressoren benötigt. Der Herzindex wurde unter Propofolnarkose signifikant stärker beeinträchtigt, und sogar die Letalität war, verglichen mit Sevofluran, höher

[51]. Allerdings werden auch neuroprotektive Effekte von Propofol bei Operationen mit HLM betont [15, 25].

Schwangerschaft

Propofol ist das einzige Medikament auf dem Markt, das von der Food and Drug Administration (FDA) bei Schwangerschaft eine **B-Klassifikation** („relativ sicher“) bekommen hat. Es passiert die Plazentaschranke und erreicht fetale Konzentrationen von etwa 50–70 % der mütterlichen Plasmawerte [52]. Bisher wurde es nicht mit Fruchtschädigung oder Teratogenität in Verbindung gebracht. Übliche Induktionsdosierungen zur Sectio caesarea verursachen allerdings eine neonatale Depression und senken den mütterlichen Blutdruck stärker als Thiopental. Die Verwendung beider Medikamente zur Narkose bei Sectio ist bei üblicher Dosierung „off label use“. Thiopental führt häufiger zu mütterlicher „Awareness“ [53, 54].

Im Tierversuch inhibiert Propofol die Kontraktion der **Uterusmuskulatur**, was außer bei Sectio caesarea, einen Vorteil darstellt [52]. Volatile Anästhetika haben allerdings dosisabhängig den gleichen Effekt [55].

Stillzeit

Die Fachinformation und die *Rote Liste* empfehlen stillenden Müttern, ihre Milch über einen Zeitraum von 24 h nach Propofolgabe zu verwerfen. Wegen des geringen Milch-Plasma-Quotienten erhält der Säugling über die Milch aber nur 1 % der gewichtsbezogenen mütterlichen Dosis. Die **orale Bioverfügbarkeit** ist gering. Klinisch wird daher keine Stillpause empfohlen [31, 56].

Geriatrische Patienten

Bei geriatrischen Patienten bestehen häufig eine antihypertensive und bradykardisierende Poly-medikation sowie ein Volumenmangel. Die Induktion mit Propofol führt daher regelhaft zu ausgeprägter Kreislaufdepression. Das zentrale Verteilungsvolumen und die Gesamt-Clearance sind erniedrigt [2]. Daher ist zumindest eine deutliche **Dosisreduktion** indiziert. Bei zusätzlicher Hypoalbuminämie, die den freien und wirksamen Anteil von Propofol erhöht, können die hämodynamischen Auswirkungen unkalkulierbar werden [31].

Adipositas

Bei Adipositas sind wesentliche Parameter der Pharmakokinetik wie Verteilungsvolumina, Proteinbindungsverhalten, hepatische Metabolisierung und renale Clearance verändert. Zur Narkoseeinleitung sollte für Propofol das **fettfreie Körpergewicht** (entspricht Idealgewicht +20–30 %) zugrunde gelegt werden [57]. Eine aktuelle Studie zeigt, dass eine Titration der Induktionsdosis nach Bispektralindex (BIS) einer Berechnung nach „lean body mass“ (LBM) überlegen ist [58]. Eine Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol empfiehlt sich bei adipösen Patienten aber nicht, da hierfür wegen der stetigen Umverteilung ins tiefe langsame Kompartiment (Fettgewebe) nach dem tatsächlichen Gewicht dosiert werden müsste. Damit würde die Aufwachzeit wegen Rückverteilung unkalkulierbar verlängert [59]. Außerdem gibt es bisher keine validierten TCI-Algorithmus bei Adipositas [60]. Daher sind aus Sicht der Autoren trotz der hohen PONV-Inzidenz bei bariatrischer Chirurgie volatile Anästhetika zu bevorzugen.

Weiterentwicklung der Substanz

Einige wesentliche Nachteile von Propofol sind in der nötigen Lipidemulsion (■ **Abb. 3**) begründet: Injektionsschmerz, Infektionsrisiko, Hypertriglyzeridämie, Temperaturinstabilität, Instabilität bei pH-Wert-Veränderungen oder in Anwesenheit von zusätzlichen Elektrolyten und zahlreichen Medikamenten [3, 23]. Die meisten Anästhetika werden als Salze in wässriger Lösung verabreicht. Wegen des hohen pKa-Werts der OH-Gruppe von 11 ist dies bei Propofol nicht möglich [3]. Daher wurde zunächst versucht, die Lipidemulsion so zu verändern, dass einige Nachteile wegfallen. Die meisten Veränderungen haben allerdings zu erhöhter Inzidenz und Intensität von Injektionsschmerzen geführt. Eine deutliche Schmerzreduktion konnte durch die Erhöhung des Anteils von **mittelkettigen Triglyzeriden** (MCT) bei gleichzeitiger Reduktion des Propofolanteils auf 0,5 % bewirkt werden [23].

Propofol erreicht fetale Konzentrationen von etwa 50–70 % der mütterlichen Plasmawerte

Der Säugling erhält über die Milch 1 % der gewichtsbezogenen mütterlichen Dosis

Die Induktion mit Propofol führt bei geriatrischen Patienten regelhaft zu ausgeprägter Kreislaufdepression

Die Titration der Induktionsdosis ist einer Berechnung nach LBM überlegen

Die meisten Veränderungen haben bislang zu erhöhter Inzidenz und Intensität von Injektionsschmerzen geführt

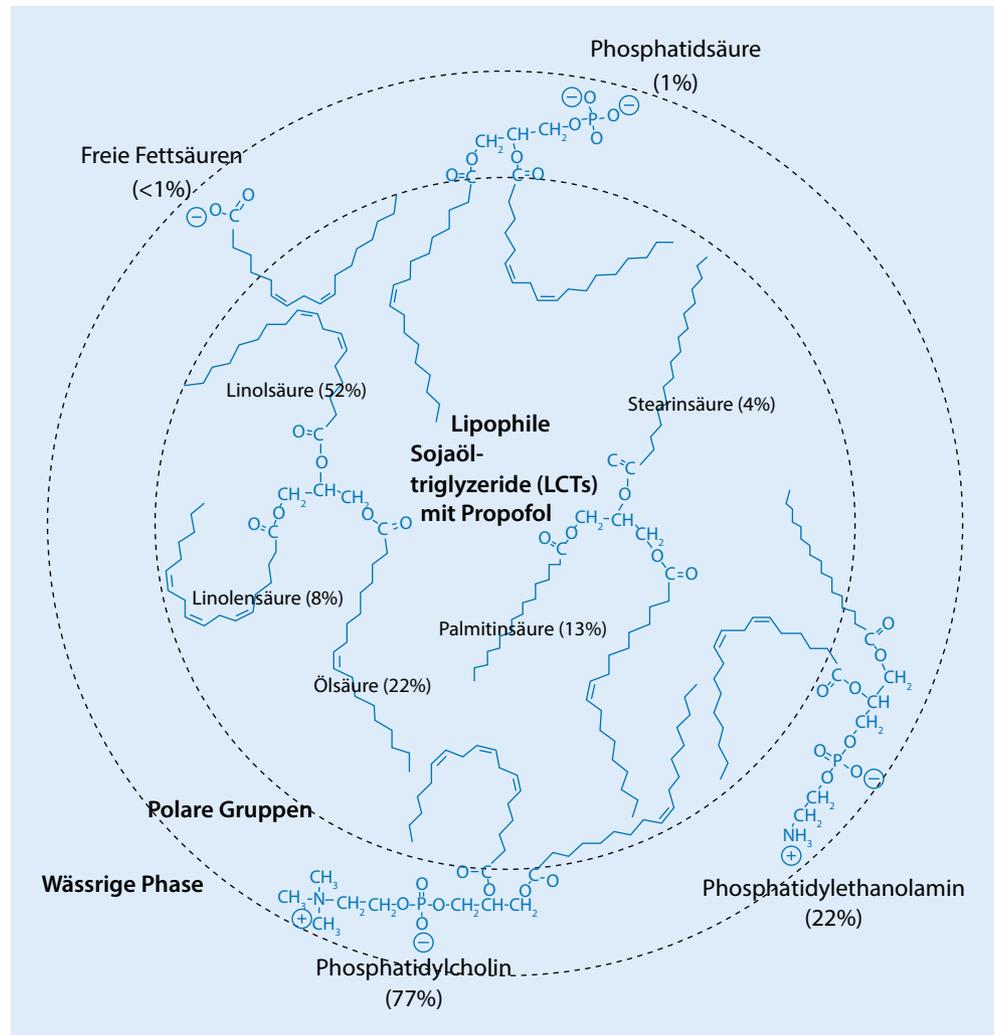


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung der Lipidemulsion. (Mod. nach Baker und Naguib [3]). LCTs „long-chain triglycerides“ (langkettige Fettsäuren)

Durch Substitutionen an der OH-Gruppe konnten mehrere wasserlösliche Pro-Drugs, wie beispielsweise **Fospropofol**, synthetisiert werden. Letzteres trägt eine Methylphosphatgruppe und wurde als einzige Substanz von der FDA zur klinischen Anwendung zugelassen. Die Aktivierung erfolgt in vivo durch die alkalische Phosphatase, wodurch Propofol, Phosphat und Formaldehyd freigesetzt werden. Vorteile der Substanz sind:

- Wasserlöslichkeit,
- Sterilität und
- geringerer Injektionsschmerz.

Nachteilig wirken sich späterer Wirkeintritt, längere Wirkdauer, Formaldehydfreisetzung und perineale Parästhesien oder Schmerzen bei Injektion aus. Bevor klinische Studien zur Induktion einer Allgemeinanästhesie beendet werden konnten, wurde 2010 die Produktion von Fospropofol eingestellt [23]. Aufgrund der zahlreichen Rückschläge bei den Weiterentwicklungen rückten die ehemaligen Wettbewerber Propanidid und Alphaxolon wieder in den Mittelpunkt des Interesses. Problematisch war bei beiden Substanzen, wie eingangs erwähnt, v. a. der Lösungsvermittler Cremophor. Analoga der beiden Substanzen befinden sich derzeit in klinischer Erprobung [23]. **Ketofol** stellt eine 1:1-Mischung von Propofol und Ketamin dar, die die dissoziativ sedierende, analgetische und amnestische Wirkung von Ketamin mit der schnellen Kinetik und dem antiemetischen Effekt

Aufgrund der zahlreichen Rückschläge rückten Propanidid und Alphaxolon wieder in den Mittelpunkt des Interesses

von Propofol verbindet. Mehrere Studien zeigten allerdings keine objektive Überlegenheit der fixen Mischung gegenüber den Einzelsubstanzen oder anderen Kombinationen [14, 61].

Fazit für die Praxis

- Propofol ist das populärste und hinsichtlich Pharmakodynamik und -kinetik am besten charakterisierte Induktionsanästhetikum.
- Die breite klinische Anwendung sowie intensive tierexperimentelle und klinische Forschung an speziellen Patientenkollektiven machen die Substanz auch medikolegal sicher, sofern der Anwender die wenigen Kontraindikationen berücksichtigt.

Korrespondenzadresse

Dr. D. Bolkenius

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Augsburg
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Deutschland
Daniel.Bolkenius@klinikum-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Bolkenius, C. Dumps und E. Halbeck geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bushuven S, Heise D (2013) Propofol update Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 48:374–384
2. Skues MA, Prys-Roberts C (1989) The pharmacology of Propofol. *J Clin Anesth* 1(5):387–400
3. Baker MT, Naguib M (2005) Propofol – the challenges of formulation. *Anesthesiology* 103(4):860–876
4. Bateman BT, Kesselheim AS (2015) Propofol as a transformative drug: insights from key early investigators. *Drug Discov Today* 20(8):1012–1017
5. Roussin A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M (2007) Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and dependence of propofol: a review of literature. *Fundam Clin Pharmacol* 21:459–465
6. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H (2008) The experimental and clinical pharmacology of Propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *Cns Neurosci Ther* 14:95–106
7. Jöhr M (2016) Inhalative und intravenöse Anästhesie bei Kindern. *Anaesthesist* 65:415–422
8. Nathan N, Odini I (2007) Induction of anaesthesia: a guide to drug choice. *Drugs* 67(5):701–723
9. Medlock RM, Pandit JJ (2015) Intravenous anesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med* 17(3):155–162
10. Miller TE, Tong JG (2015) Total intravenous anesthesia and anesthetic outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29(Suppl 1):11–15
11. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, He H (2015) Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19:1520–1529
12. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH (1999) Propofol-induced alterations in myocardial β -adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 89:604–608
13. Franks NP, Lieb WR (1998) Which molecular targets are the most relevant to general anaesthesia? *Toxicol Lett* 100–101:1–8
14. Roback MG, Carlson DW, Babl FE, Kennedy RM (2016) Update on pharmacological management of procedural sedation for children. *Curr Opin Anaesthesiol* 29(Suppl 1):21–35
15. Shafer SL (1993) Advances in Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 5(Suppl 1):145–205
16. Lauder GR (2015) TIVA will supercede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Pediatr Anesth* 25:52–64
17. Hiraoka H et al (2005) Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of Propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 60(2):176–182
18. Court MH et al (2001) Cytochrome P450 2B6 is responsible for interindividual variability of Propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94:110–119
19. Morgan DJ (1990) Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 30:144–148
20. Schüttler J, Ihmsen H (2000) Population pharmacokinetics of Propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 92:727–738
21. Schnider TW (2015) Pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts underpinning total intravenous anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29(Suppl 1):7–10
22. Struys MMRF, De Smet T, Glen JB, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW (2016) The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg* 122(1):56–69
23. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD (2017) Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 33(1):9–15
24. Euasobhon P, Dej-arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, Lumbiganon P (2016) Lidocain for reducing propofol-induced pain on induction of anesthesia in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007874.pub2>
25. Jain U (1996) Perioperative use of Propofol for cardiac surgery. *J Clin Anesth* 8:615–665

26. Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, Herrington CA (1989) Comparison of Propofol with Thiopental and Isoflurane for induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Anesth* 1(4):272–276
27. Braun (2017) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Propofol 5 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion
28. Astra Zeneca (2017) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Propofol 10 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion
29. Fresenius Kabi (2017) Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius Emulsion zur Injektion oder Infusion
30. Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen E (2007) Propofol and barbiturates for the anesthesia and refractory status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res* 29:667–671
31. Bushuven S, Heise D (2013) Propofol up2date Teil 2: Patientengruppen, unerwünschte Wirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 48:444–451
32. Yi L, Flood P, Cornes S (2015) Electroencephalography of seizure-like movements during general anesthesia with Propofol: seizures or nonepileptic events? *Anesth Analg* 5(11):195–198
33. Krajčová A, Waldauf P, Anđel M, Duska F (2015) Propofol infusion syndrome: structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care* 19:398–406
34. Roberts RJ, Barlette JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogarathnam D, Kendall E, Xamplass R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW (2009) Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective multicenter study. *Crit Care* 13(5):R169
35. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM (2015) Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract.* <https://doi.org/10.1155/2015/260385>
36. Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, Smet J, De Larter E, De Paep B, Dacremont G, Wuyts B, Vanheel B, De Paep B, Jorens PG, Van Regenmortel N, Van Coster R (2015) Possible pathogenic mechanism of Propofol infusion syndrome involves coenzyme Q. *Anesthesiology* 122:343–352
37. Schroepel TJ, Fabian TC, Clement LP, Fischer PE, Magnotti LJ, Sharpe JP, Lee M, Croce MA (2014) Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury* 45:245–249
38. Hsieh VC, Krane EJ, Morgan PG (2017) Mitochondrial disease and anesthesia. *J Inborn Errors Metab Screen* 5:1–5
39. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL (2011) Anesthesia in patients with multiple drug allergies. *Curr Opin Anaesthesiol* 24:320–325
40. Dahmani S, Delivet H, Hilly J (2014) Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 27(3):309–315
41. Logan Key K, Rich C, DeCristofaro C, Collins S (2010) Use of Propofol and emergence agitation in children: a literature review. *AANA J* 78(6):468–473
42. Peng W, Shimin S, Hongli W, Yanli Z, Ying Z (2017) Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis. *Open Med* 12:252–256
43. Burry LD, Williamsen DR, Mehta S, Perreault MM, Mantas I, Mallick R, Fergusson DA, Smith O, Fan E, Dupuis S, Herridge MRose L (2017) Delirium and exposure to psychoactive medications in critically ill adults: a multi-centre observational study. *J Crit Care* 42:268–274
44. Purugganan RV (2008) Intravenous anesthesia for thoracic procedures. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:1–7
45. José RJ, Shaefi S, Navani N (2014) Anesthesia for bronchoscopy. *Curr Opin Anaesthesiol* 27:453–457
46. Vanderhaegen J, Naulaers G, Van Huffel S, Vanhole C, Allegaert K (2010) Cerebral systemic hemodynamic effects of intravenous bolus administration of Propofol in neonates. *Neonatology* 98:57–63
47. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kamoine JP (1992) Comparison of Etomidate, Ketamine, Midazolam, Propofol and Thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 74:547–558
48. Lebovic S, Reich DL, Steinberg LG, Vela FP, Silvay G (1992) Comparison of Propofol versus Ketamine for anesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization. *Anesth Analg* 74:490–494
49. Thomas SP, Thakkar J, Kovoor P, Thiagalangam A, Ross DL (2014) Sedation for electrophysiological procedures. *Pacing Clin Electrophysiol* 37:781–790
50. Kikuchi C, Dosenovic S, Bienen-graeber M (2015) Anesthetics as cardioprotectants: translatability and mechanism. *Br J Pharmacol* 172:2051–2061
51. El Dib R, Guimaraes Pereira JE, Agarwal A, Gomaa H, Ayala AP, Cruz Lopes L, Mathew PJ (2017) Inhalation versus intravenous anaesthesia for adults undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 40:127–138
52. Bulloch MN, Carroll DG (2012) When one drug affects 2 patients: a review of medication for the management of nonlabour-related pain, sedation, infection and hypertension in the hospitalized pregnant patient. *J Pharm Pract* 25(3):352–367
53. Neumann G, Koren G (2013) Safety of procedural sedation in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can* 35(2):168–173
54. Devroe S, Van de Velde M, Rex S (2015) General anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 28(3):240–246
55. Sumikura H, Niwa H, Sato M, Nakamoto T, Asai T, Hagihira S (2016) Rethinking general anesthesia for cesarean section. *J Anesth* 30:268–273
56. Nassen CA et al (2014) Anästhesie und Analgesie in der Stillperiode: Kriterien der Medikamentenauswahl. *Anesthesist* 63:415–421
57. Konrad FM, Kramer KM, Schroeder TH, Stubbig K (2011) Anästhesie bei bariatrischer Chirurgie. *Anesthesist* 60:607–616
58. Subramani Y, Riad W, Chung F, Wong J (2017) Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: a randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar. *Can J Anaesth* 64:471–479
59. De Baedemaeker L, Margaron M (2016) Best anaesthetic drug strategy for morbidly obese patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 29:119–128
60. Cortinez L, De La Fuente N, Eleveld DJ, Oliveros A, Crovari F, Sepulveda P, Ibacache M, Solari S (2014) Performance of Propofol target-controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg* 119(2):302–310
61. Lamperti M (2015) Adult procedural sedation: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 28(6):662–667

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Worauf bezogen sich die initialen Probleme von Propofol, die potenziell den Rückzug vom Markt hätten bedeuten können?

- Deletäre hämodynamische Nebenwirkungen bei bestimmten Patientensubgruppen
- Das früh erkannte und häufig letal verlaufende PRIS
- Dringende Notwendigkeit der gekühlten Lagerung
- Anaphylaktische Reaktionen auf den Lösungsvermittler Cremophor
- Ökonomische Bedenken des Patenthalters wegen des zu schmalen klinischen Einsatzspektrums

? Wie lässt sich die Wirkung von Propofol pharmakodynamisch erklären?

- Modulation von Kaliumionenkanälen
- Rezeptorinteraktionen sind weitgehend ungeklärt
- Potenzierung inhibitorischer GABA-Rezeptor-Aktivität
- Aktivierung von NMDA-Rezeptoren
- Steigerung der Glutamatfreisetzung

? Welche Eigenschaft weist Propofol auf, und was hat dies für eine klinische Konsequenz?

- Lipophilie – relativ großes zentrales Verteilungsvolumen
- Lipophilie – Ansteigen der kontextsensitiven HWZ mit der Narkosedauer
- Hohe Plasmaproteinbindung – Kontextsensitivität der Plasmahalbwertszeit
- Hydrophilie – schneller Wirkeintritt
- Hohe Plasmaproteinbindung – großes peripheres Verteilungsvolumen

? Was versteht man unter Degradation einer Emulsion?

- Kristallines Ausfallen des Wirkstoffs
- Oxidation der Fettsäuren
- Chemische Spaltung des Wirkstoffs
- Bakterielle Überwucherung
- Verschmelzen von Lipidtröpfchen

? Der Einsatz von Propofol bietet in der Lungenchirurgie und bei Bronchoskopie viele Vorteile. Welchen positiven Effekt zeigt Propofol allerdings nicht?

- Kompatibilität mit Jet-Ventilation
- Bronchodilatative Wirkung
- Suppression des Gefühls von Dyspnoe bei Sedierung mit Propofol
- Positive Beeinflussung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion
- Gedämpfter Hustenreflex bei erhaltener mukoziliärer Clearance

? Der Einsatz von Propofol in der Neurochirurgie bietet viele Vorteile. Welchen Effekt zeigt Propofol hierbei allerdings nicht?

- Reduktion des zerebralen O₂-Metabolismus
- Reduktion des zerebralen Blutflusses
- Reduktion von oxidativem Stress
- Reduktion der Glutamatwiederaufnahme
- Reduktion der Produktion proinflammatorischer Zytokine in der Mikroglia

? Multiple Einflüsse sind unabhängige Risikofaktoren bzw. begünstigende Faktoren für das Auftreten des PRIS. Was stellt keinen Risiko-/begünstigenden Faktor für ein PRIS dar?

- Vorhandensein von Fieber
- Hohe Plasmaspiegel von Propofol
- Lange Sedierungsdauer

- Hohe Stresslevel
- Volle Kohlenhydratspeicher

? Bei dem Einsatz von Propofol für Narkosen bei kardialen Risikopatienten müssen verschiedene negative Eigenschaften berücksichtigt werden. Was ist keine typische negative Folge bei Einsatz von Propofol in diesem Patientenkollektiv?

- Begünstigung von tachykarden Rhythmusstörungen
- Abschwächung der koronaren Autoregulation
- Aufhebung der präkonditionierenden Effekte von inhalativen Anästhetika
- Verminderung des Herzindex
- Höhere Letalität nach Eingriffen mit HLM, verglichen mit Sevofluran

? Was ist beim Einsatz von Propofol bei Schwangeren zu beachten?

- Propofol ist zur Induktion der Sectio caesarea kontraindiziert.
- Die Gefahr der Fruchtschädigung/ Teratogenität ist hoch.
- Passage der Plazentaschranke und Erreichen einer fetalen Plasmakonzentration von 10–30 % der mütterlichen Werte.
- Propofol inhibiert die Kontraktion der Uterusmuskulatur.
- Propofol geht in hohem Maß in die Muttermilch über.

- ? Wie sollte aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Erwägungen die Dosierung von Propofol beim adipösen Erwachsenen idealerweise erfolgen (Einleitung/Aufrechterhaltung einer Narkose)?**
- Die Induktionsdosis sollte anhand des tatsächlichen Gewichts und die Aufrechterhaltung anhand des fettfreien Körpergewichts berechnet werden.
 - Sowohl bei der Dosierung der Induktion als auch der Aufrechterhaltung mithilfe von Propofol sollte das fettfreie Körpergewicht zugrunde gelegt werden.
 - Sowohl bei der Dosierung der Induktion als auch der Aufrechterhaltung mithilfe von Propofol sollte das Normalgewicht zugrunde gelegt werden.
 - Die Induktionsdosis sollte anhand des fettfreien Körpergewichts berechnet werden, Aufrechterhaltung inhalativ.
 - Die Induktion sollte inhalativ erfolgen; die Aufrechterhaltung mit Propofol sollte nach dem tatsächlichen Gewicht berechnet werden.