

Propofol up2date

Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika



Stefan Bushuven • Daniel Heise

Propofol ist das am weitesten verbreitete Hypnotikum in der Anästhesiologie und Intensivmedizin und wird auch durch andere Disziplinen für die Sedierung im Rahmen diagnostischer und interventioneller Eingriffe eingesetzt. Trotz dieser Verbreitung sind den Anwendern nicht immer alle pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften, Nebenwirkungen und Kontraindikationen dieser facettenreichen Substanz präsent und bezüglich einiger Anwendungsbereiche bestehen Kontroversen und teilweise ungerechtfertigte Vorbehalte. Propofol ist ein hochpotentes Hypnotikum mit einer Vielzahl an (un)erwünschten Nebenwirkungen, die im folgenden 1. Teil des Übersichtsartikels zusammengefasst werden. Der 2. Teil in der kommenden AINS-Ausgabe 7–8/13 wird auf den Einsatz von Propofol in speziellen Patientengruppen sowie auf die Nachfolgesubstanz Fospropofol eingehen.

Geschichte

Entdeckung und Erforschung 1973 testete Imperial Chemical Industries (ICI, heute: AstraZeneca) die hypnotische Potenz von Diethylphenol an Mäusen. Die Ergebnisse führten zu der Erforschung von mehr als 150 verwandten Molekülen. Hierbei konzentrierte sich ICI v.a. auf die Modifikation der Substituenten an den Positionen 2 und 6, die eine geringere Toxizität als andere Phenolverbindungen bewirken.

- ▶ Am 23.03.1973 wurde 2,6-Diisopropylphenol als vielversprechendste Substanz entdeckt [1].

Trägerlösung Vier Jahre später wurde Propofol in Emulsion mit Cremophor® EL (BASF SE) erstmals am Menschen in Belgien getestet [2]. Daraufhin konzentrierte sich die Forschung auf eine geeignetere Trägerlösung, da Cremophor (eine 1:35 Mischung aus Rizinusöl und Ethylenoxid) aufgrund der unerwünschten Wirkungen (Anaphylaxien und Injektionsschmerz) für die Anwendung am Menschen ungeeignet war.

- ▶ Es wurde eine Soja-Öl-Emulsion verwendet, deren Modifikationen bis heute die Standardträgerlösung für Propofol sind [3]. Bevor der Name „Propofol“ verwendet wurde, wurde die Substanz einige Jahre als „IC 35868“,

„Disopropofol“ und „Diprivan“ (diisopropyl intravenous anaesthetic) bezeichnet.

Zulassung 1986 wurde Propofol von der Federal Drug Administration (FDA) zugelassen und verdrängte schnell andere Hypnotika. 1988 konnte die Eignung zur kontinuierlichen Anwendung nachgewiesen werden [4].

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften fand Propofol eine besonders starke Verbreitung in der ambulanten Chirurgie, die in den 80er- und 90er-Jahren auch wegen des erfolgreichen Einsatzes der Larynxmaske zunehmend an Bedeutung gewann

1988 wurde Propofol schließlich in Deutschland zugelassen. Der weltweite Einsatz der Substanz führte zu einer Vielzahl von Studien, der Etablierung pharmakokinetischer Modelle für eine „Target-controlled-Infusion“ [5–7], aber auch zur Beschreibung unerwünschter Wirkungen wie dem Propofol-Infusionssyndrom [8]. Aktuell wird Propofol von einer Vielzahl von Herstellern vertrieben (▶ Tab. 1, ▶ Tab. 2 online).

2008 wurde Fospropofol als erste Nachfolgesubstanz in den USA zugelassen.

Das in Großbritannien durch Roger und Glen entwickelte Propofol ist seit mehr als 25 Jahren im klinischen Alltag weit verbreitet.

Chemisch-pharmazeutische Grundlagen

Struktur Das gelbklare Propofol (C₁₂H₁₈O; ▶ Abb. 1) besteht aus einem Phenolring mit 2 Isopropylgruppen (2,6-Diisopropylphenol). Der Schmelzpunkt liegt bei 18 °C, der Siedepunkt bei 256 °C, der pKs-Wert bei 11. Das Molekül ist apolar und bildet keine Salze [9].

In Deutschland wird Propofol von den Firmen AstraZeneca, Fresenius Kabi, Braun Melsungen und Ratiopharm hergestellt und vertrieben.

Emulsion

Aufbau der Emulsion Die ursprüngliche Lipid-Emulsion enthält Sojaöl (100 mg/ml), Ei-Lecithin (12 mg/ml) und Glycerol (22,5 mg/ml). Langkettige Fettsäuren im Sojaöl binden das lipophile Propofol. Die Moleküle werden von Ei-Lecithin emulgiert. Glycerol bewirkt Isotonizität. Die Zugabe von Natriumhydroxid stabilisiert die Emulsion bei einem pH von 7–8,5. Durch die Verbindung von Sojaöl und Lecithin wird ein emulgierter Tropfen von 0,15–0,3 µm Durchmesser mit einer hohen Konzentration Propofol im lipophilen Inneren erzeugt (Abb. 2). Die hydrophile Außenseite des Tropfens ist negativ geladen und bewirkt eine Abstoßung der Tropfen untereinander und stabilisiert damit die Emulsion.

Gefahr Eine Degradation des den kleineren Mizellen ähnlichen Produkts wird durch hohe Temperatur, Einfrieren, starke pH-Änderungen (Hydrolyse) und die Präsenz von Elektrolyten wie Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Eisen sowie einer Vielzahl von Medikamenten ausgelöst. Degradation führt u.a. zur Verschmelzung der Tropfen und damit unvorhersehbaren Konzentrationsänderungen sowie der Gefahr von Mikroembolien.

► Die Emulsion sollte gemäß den Fachinformationen der deutschen Hersteller daher nicht mit anderen Substanzen gemischt werden [10],

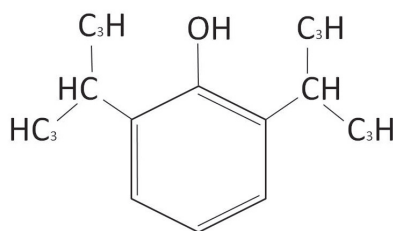


Abb. 1 Strukturformel von 2,6-Diisopropylphenol.

wobei auch das zugelassene Lidocain potenziell eine Degradation bewirken kann [11].

Wirkung Nach i. v. Gabe erfolgt eine Freisetzung des lipophilen Propofols mit Diffusion des Moleküls über die Tröpfchenoberfläche ins Blut und von dort nach Plasmaproteinbindung in verschiedene Gewebe. Die Trägertropfen werden ähnlich den physiologisch vorkommenden Chylomikronen abgebaut [11].

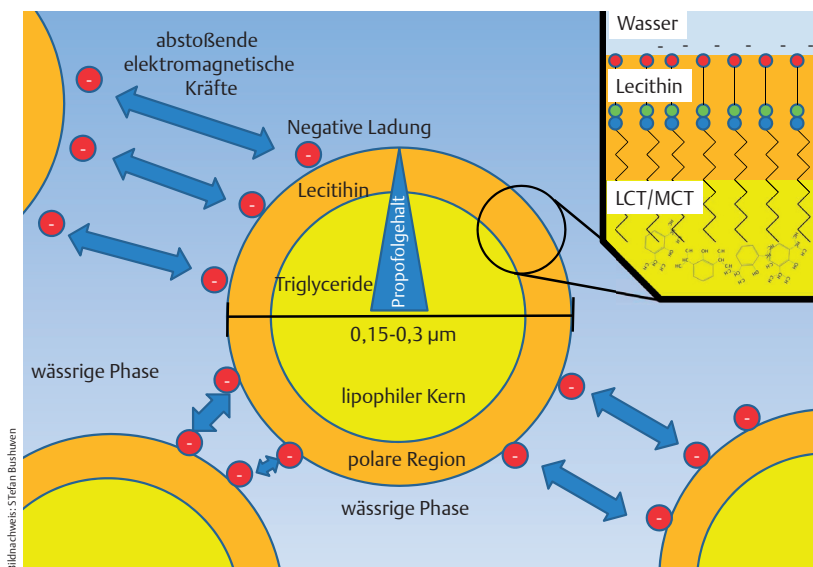
Alternative Propofol-Emulsionen Aufgrund des unter Cremophor und langkettigen Sojaölemulsionen auftretenden Injektionsschmerzes und der pharmakologischen Stabilität wurden verschiedene alternative Propofol-Emulsionen entwickelt:

Zu diesen zählen die Emulsion mit lang- und mittelkettigen Triglyceriden (LCT und MCT), mittel-

Tab. 1 Auswahl von Propofolpräparaten aus Deutschland, Österreich und Schweiz mit ihrer Zusammensetzung und Kompatibilitäten gemäß den deutschen Fachinformationen, dem Arzneimittelkompendium der Schweiz und der Open Drug Database der Schweiz. LCT = langkettige Triglyceride; MCT = mittelkettige Triglyceride.

Zusammensetzung und Kompatibilitäten

	Disoprivan	Propofol MCT Fresenius	Propofol-Lipuro	Propofol-ratiopharm	Propofol-ratiopharm MCT	Recofol
Hersteller	AstraZeneca GmbH	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	B. Braun-Melsungen AG	Ratiopharm GmbH	Ratiopharm GmbH	Tillots Pharma AG
Zusammensetzung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sojaöl ▶ (3-sn-Phosphatidyl)cholin ▶ Glycerol ▶ Natriumhydroxid ▶ Natriumedetat ▶ Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sojaöl ▶ Ei-Lecithin ▶ Glycerol ▶ Ölsäure ▶ Natriumhydroxid ▶ Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ raff. Sojaöl ▶ Glycerol ▶ Ei-Lecithin ▶ Natriumoleat ▶ Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glycerol ▶ Natriumhydroxid ▶ Ölsäure ▶ (3-sn-Phosphatidyl)cholin ▶ Sojaöl ▶ Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ raff. Sojaöl ▶ mittelkettige Triglyceride ▶ Glycerol ▶ Ei-Lecithin ▶ Natriumoleat ▶ Natriumhydroxid ▶ Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sojaöl ▶ Phosphatidum ovi depuratum ▶ Glycerol ▶ Natriumhydroxid ▶ Wasser
Fettsäuren	LCT	LCT/MCT	LCT/MCT	LCT	LCT/MCT	LCT
Konzentrationen	1%, 2%	1%, 2%	0,5%, 1%, 2%	1%, 2%	1%, 2%	1%, 2%
Kompatibilitäten (Mischung)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glukose 5% ▶ Lidocain 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ NaCl 0,9% ▶ Glukose 5% ▶ Lidocain 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ NaCl 0,9% ▶ Glukose 5% ▶ 0,18% NaCl + 4% Glukose ▶ Lidocain 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ NaCl 0,9% ▶ Glukose 5% ▶ 0,18% NaCl + 4% Glukose ▶ Lidocain 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ NaCl 0,9% ▶ Glukose 5% ▶ 0,18% NaCl + 4% Glukose ▶ Lidocain 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glukose 5% ▶ Alfentanil ▶ Lidocain 1%
Zulassung	1996	2001	1999	1999	2002	
Fachinfo Aktualisierung	2012	2011	2011	2009	2004	2003



Bildnachweis: Stefan Bishoven

Abb. 2 Propofolträgertröpfchen. Der lipophile Triglyceridkern bindet den größten Teil Propofol. Die polaren Köpfe der Triglyceride ragen in die polare Region hinein und binden an Lecithin (Phosphatidylcholin und Phosphatdiylethanolamin). Diese sind durch Cholinstickstoff- und phosphat polar und reagieren mit der wässrigen Phase. Es herrscht eine überwiegend negative Ladung der Tröpfchenoberfläche, sodass die Tröpfchen sich gegenseitig abstoßen und damit stabil bleiben. Degradation führt zur Entladung und kann eine Verschmelzung der Tropfen bewirken. Daten aus [11].

LCT = langkettige Triglyceride; MCT = mittelkettige Triglyceride.

kettige Triglyceride ohne Sojaöl sowie die experimentellen albuminhaltigen Emulsionen [11]. LCT/MCT-Propofol zeigte bei Erwachsenen und Jugendlichen gegenüber LCT-Propofol eine Verminderung des Injektionsschmerzes [12, 13]. Dies bestätigte sich bei Kindern nicht, allerdings verweisen die Autoren auf Studienschwächen bezüglich Schmerzskaalen und Geschlechtsverteilung [14].

Die Inklusion Propofols mit Cyclodextrin zeigte keine Vorteile hinsichtlich des Injektionsschmerzes [15]. Ein weiterer Ansatz besteht in der Entwicklung von Mizellen als Nanoträger [16]. Die genaue Pathophysiologie des Injektionsschmerzes wird im 2. Teil des Artikels detaillierter vorgestellt.

Cleofol Das klare „Cleofol“ verzichtet auf tierische Fettsäuren und Ei-Lecithin, allerdings wurde die genaue Zusammensetzung des Medikaments bisher nicht bekannt gegeben [17]. Cleofol wird v.a. in Indien und anderen Ländern mit hohen hinduistischen und buddhistischen Bevölkerungsanteilen als „vegetarisches“ Propofol vermarktet.

Ketofol Die 1:1-Mischung von Propofol und Ketamin in derselben Injektionsspritze wird als „Ketofol“ bezeichnet [18] und wird v.a. zur Analgosedierung angewendet. Studien im Vergleich zu „Propofol Mono“ zeigten keine Vorteile der Mixtur hinsichtlich Sedierungstiefe, Atemwegsdepression und Qualität der Larynxmaskeninsertion [19, 20], allerdings eine stabilere Hämodynamik [21]. Der letztendliche Stellenwert der Mischung sowie der pharmakologische Effekt auf die Lipidemulsion ist nicht ausreichend geklärt [21].

EDTA-Zusatz

Mikrobieller Hemmstoff Der Chelatbildner EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) wird als mikrobieller Hemmstoff der Propofolemulsion Diprivan zugefügt. Ursache ist die hohe Inzidenz nosokomialer Infektionen durch bakterielle Kontamination der Emulsion. In vitro konnte ein höheres Wachstum von *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans* in Propofol ohne EDTA nachgewiesen werden [11]. EDTA hat eine Reihe an biologischen Wirkungen, darunter die Bindung von Metallionen wie Eisen, Nicken, Kobalt, Blei, Quecksilber und Zink, die Inhibition von Metalloproteinasen sowie antioxidative Eigenschaften [22].

Die Beimischung von EDTA zeigte außer in der Hemmung des mikrobiellen Wachstums in der Substanz und einer Reduktion der Infektionen [23] keine Änderungen hinsichtlich des klinischen Wirkprofils [11, 24].

Der durch Herr nachgewiesene günstige Effekt auf die Mortalität von Beatmungspatienten muss aufgrund der Inhomogenität der Vergleichsgruppen kontrovers gesehen werden [25].

EDTA in Deutschland In Deutschland erhältliche Propofolemulsionen enthalten überwiegend kein EDTA. Dies erfolgt gemäß Angaben eines Herstellers aufgrund

- ▶ des bisher nicht zweifellos nachgewiesenen Nutzens des Chelatbildners,
- ▶ der fehlenden Zulassung als Konservierungsmittel sowie
- ▶ des Nebenwirkungsprofils.

Arbeitsmedizinische Aspekte

Gefährdung Intravenös appliziertes Propofol ist in der Exhalationsluft von Patienten messbar. Aufgrund der zunehmenden Fälle des Propofolmissbrauchs (s.u.) wurde auch für die akzidentelle Inhalation der Substanz aus der Ausatemluft von narkotisierten Patienten das Abhängigkeitspotenzial für arbeitende Anästhesisten diskutiert [26]. Eine Studie aus dem Jahr 2011 entkräftete die Bedenken weitgehend durch Blutanalyse arbeitender Anästhesisten: Propofol war sowohl prä- als auch postoperativ bei Anästhesisten im Blut nicht nachweisbar [27].

Ökologie

Vorkommen Propofol gelangt auf verschiedenen Wegen in die Umwelt: Freigesetztes Propofol liegt in der Umgebung u.a. als Dampf vor. Atmosphärisch wird es photochemisch durch freie

Radikale reduziert und abgebaut (Halbwertszeit ca. 7 h). Im Wasser sedimentiert und volatilisiert Propofol. Im Erdreich besteht eine geringe Mobilität des Moleküls. Sowohl im Erdreich als auch im Wasser erfolgt ein mikrobieller Metabolismus zu 2,6-Dimethylphenol, einem Umweltgift. Die ökologische Exposition zu dieser Substanz ist durch Autoabgase und Zigarettenrauch ungleich höher. Propofol ist im Trinkwasser, in Fangfisch und in Textilien detektierbar.

- ▶ Die Relevanz ist aufgrund der verworfenen Mengen, des ausgesprochen hohen Verdünnungseffekts, des Fehlens eines Blutnachweises bei exponierten Anästhesisten [27] sowie des Fehlens von Entsorgungsrichtlinien vermutlich äußerst gering.

Propofol ist eine stabilisierte Emulsion, die nicht mit anderen Substanzen vermischt werden sollte.

Pharmakokinetik

Verteilung im Körper Nach Freisetzung aus den Lipidtröpfchen wird das lipophile Propofol mit einer α -Halbwertszeit von 1,8–4,2 min in periphere Körperkompartimente umverteilt. Die Substanz wird zu ca. 97% an Plasmaproteine gebunden und folgt einem 3-Kompartiment-Modell mit zentralem, oberflächlich-peripherem und tief-peripherem Kompartiment.

- ▶ Der zentrale Verteilungsraum verkleinert sich mit dem Lebensalter. So sind die Effekte bei älteren Patienten durch die höhere Wirkfraktion des Propofols (verstärkt durch den Proteinmangel) sowie durch eine verminderte Gefäßreagibilität und eine allgemein erhöhten Sensitivität gegenüber Sedativa stärker [10, 28].

Ähnliche Effekte sind auch bei anderen Patienten (z. B. Leberzirrhose) zu erkennen.

Elimination Es besteht ein hohes Verteilungsvolumen von 3–6 l/kg [29]. Die Elimination mit einer Clearance von 2 l/min erfolgt mikrosomal v. a. in der Leber sowie in Dünndarm, Niere, Gehirn und in der Lunge durch Glukuronidierung an C1 und Sulfatierung zu inaktiven Metaboliten wie 2,6-Diisopropyl-1,4-Chinol.

Die pulmonale Elimination beim Menschen ist im Gegensatz zu Schaf und Katze nicht eindeutig belegt [30].

Aktives – nur wenig erforschtes – Hydroxypropofol (33% hypnotische Wirkstärke im Vergleich zu Propofol) wird via Hydroxylierung des Rings an Position 4 durch Cytochrom 2B6 sowie schwächer durch 2C9, 2C19 und 1A2 gebildet und danach durch Glukuronidierung inaktiviert [31].

Die Metabolite werden zu 88% renal eliminiert. Die β -Eliminations-Halbwertszeit beträgt ca. 36–64 min, die terminale γ -Halbwertszeit 1,5–31 h.

- ▶ Der Abbau ist geschlechtsabhängig [32], die exakte klinische Relevanz dieses Aspekts für die klinische Praxis ist bisher nicht geklärt.

Berechnung der Plasmakonzentration Der zur Anästhesie nötige Plasmaspiegel von Propofol beträgt 1,6–6,4 $\mu\text{g/ml}$ [10]. Die Target-controlled-infusion-Technik (TCI-Technik) nutzt komplexe mathematische Methoden, um die Plasmakonzentration („plasma targeting“) oder die Konzentration in der Effektzone („effect site targeting“) zu berechnen.

Hierzu werden aktuell 2 unterschiedliche Modelle angewandt, die für beide Methoden genutzt werden können: auf der einen Seite das auf dem Gept-Modell basierende und später modifizierte Marsh-Modell und auf der anderen Seite das Schnider-Modell. Wesentliche Unterschiede der Modelle bestehen in den Basisgrößen und Verteilungskoeffizienten sowie in der Zahl der Kovariablen:

- ▶ Das Marsh-Modell nutzt nur das Körpergewicht,
 - ▶ das Schnider-Modell Körpergewicht, Alter, Größe und Bodymass-Index (BMI) als Parameter.
- Bisher konnte für keines der Modelle eine klinisch relevante Überlegenheit nachgewiesen werden. Da das Schnider-Modell Alter und den BMI mit einbezieht, ist es bei älteren und möglicherweise auch schwer adipösen Patienten hinsichtlich der kardiovaskulären Nebenwirkungen wahrscheinlich sicherer. Allgemein wird empfohlen, das Modell nach Marsh für das „plasma targeting“ und das nach Schnider für das „effect site targeting“ zu nutzen [33]. Für Kinder besteht ein eigenes TCI-Protokoll nach Kataria [34].

Propofol ist stark lipophil, unterliegt einem 3-Kompartiment-Modell und wird multifokal abgebaut. Die Modelle nach Marsh und Schnider machen einen Einsatz in Form der TCI sowohl in der Plasma- als auch in der Effect-Site-targeting-Methode möglich.

Pharmakodynamik

Allgemeine und neurologische Effekte

Auswirkungen Intravenöses Propofol wirkt nach 30–40 s und führt zu Anxiolyse, Amnesie, Bewusstlosigkeits sowie zur Reduktion des zerebralen Blutflusses, des intrakraniellen Drucks, der zerebralen Metabolisierungsrate und der elektrischen Aktivität. Eine subhypnotische Dosis wirkt traumfördernd, euphorisierend und sexuell enthemmend. Deswegen wird empfohlen, dass Propofol aus medikolegalen Aspekten nur in Beisein einer zweiten Person angewandt werden sollte [35].

Betroffene Rezeptoren und Kanäle Die subhypnotischen Effekte lassen sich auf eine direkte und indirekte Aktivierung von inhibitorischen GABA-A-Rezeptoruntereinheiten via Verzögerung des Chloridkanalverschlusses zurückführen. Neben diesen wird eine Verstärkung der Wirkung von GABA-B, eine Hemmung von NMDA-Rezeptoren sowie eine Modulation von Kalzium- und Natriumkanälen genannt. Letzteren wird zusammen mit einer Inhibition der Glutamatfreisetzung ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben, der nicht abschließend geklärt ist [36, 37]. Interaktionen mit dem Cannabinoidsystem [38], Glycinrezeptoren [39] und D1-Rezeptoren [40] wurden tierexperimentell nachgewiesen.

EEG Propofol reduziert im EEG die Gamma- und Alpha-Aktivität und führt zu einem Delta- und Theta-Rhythmus bis hin zur Burst-Suppression bei sehr hohen Dosierungen [41]. Die Substanz besitzt pro- und überwiegend antikonvulsive Eigenschaften [42]: Antikonvulsiv sind GABA-Agonismus und NMDA-Antagonismus. Als prokonvulsiv werden u.a. ein strychninähnlicher Glycinantagonismus und ein GABAerger Agonismus im Thalamusbereich in Erwägung gezogen [43].

Reflexdämpfung Zusätzlich zu den genannten Effekten besteht eine ausgeprägte Reflexdämpfung, die für eine gute Toleranz supraglottischer Atemwegsmittel (z.B. Larynxmaske und -tubus) und diagnostischen Prozeduren (z.B. TEE-Sonde, Endoskop) sorgen. Propofol hemmt den Barozep-torreflex [44], wodurch eine Kreislaufdepression nicht so effektiv durch eine Reflertachykardie beantwortet werden kann wie z. B. bei Thiopental.

Hämodynamik

Einfluss von Propofol Propofol erzeugt eine ausgeprägte Venodilatation [45] und ist in hoher Dosierung negativ inotrop. Ursache hierfür scheint neben der Sympatholyse eine Blockade spannungsabhängiger myokardialer L-Kalziumkanäle zu sein [46]. Eine Tiermodell-Studie postulierte eine Hemmung der karotidalen Chemo-rezeptorsensitivität sowie eine anticholinerg bedingte Hemmung des Carotis-Sinus-Nervs [47] mit Unterdrückung des Barozep-torreflexes bei Kombination mit Fentanyl [48]. Der pulmonal-vaskuläre Druck sowie die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion werden im Tierversuch durch Propofol nicht beeinflusst [49]. Beim Menschen konnte eine leichte Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, des PCWP (pulmocapillary wedge pressure) und des pulmonalarteriellen Widerstands sowie eine Verminderung von arteriellem Mitteldruck, Herzindex, koronarer Perfusion, links- und rechtsventrikulärem Schlagvolumen-index nachgewiesen werden. Die Autoren der

Studie weisen allerdings darauf hin, dass diese Effekte klinisch ohne Relevanz waren [50]. Mehrere Fallbeschreibungen berichten über die rhytmisierenden Eigenschaften von Propofol bei supraventrikulären Rhythmusstörungen, jedoch nicht bei Reentry-Tachykardien [51].

Pharmakologische Ursachen Pharmakologisch lassen sich die kardialen und rhythmogenen Effekte auf eine Verkürzung des kardialen Aktionspotenzials, auf myokardiale Kaliumkanäle, auf sarkolem-nale Kalium- und Kalziumkanäle, eine Inhibition der HCN-1-, -2-, und -4-Kanäle sowie einer Modulation kardialer Gap-Junctions zurückführen. Weitere – kontrovers diskutierte – Wirkungen könnten durch die Beeinflussung des Bezold-Jarisch-Reflexes sowie milde vagolytische und starke sympatholytische Effekte erklärt werden [52].

Immunsystem und Hämatologie

Immunmodulatorischer Effekt Es existiert ein Anhaltspunkt für einen immunmodulatorischen Effekt, der jedoch nicht auf das Propofol, sondern auf die lang- und mittelkettigen Fettsäureverbindungen der Soja-Emulsion zurückgeführt wird [36]. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Vitamin E werden Propofol antioxidative und damit membranstabilisierende Effekte zugeschrieben. In vitro konnte zudem ein apoptotischer Effekt nachgewiesen werden [53, 54]. Die klinische Relevanz dieser Befunde und die Rolle des Medikamentes im Immunsystem sind aktuell nicht vollständig geklärt.

Antiemetische Effekte

Kontrovers Die antiemetischen Eigenschaften des Medikaments sind nicht eindeutig nachgewiesen. Anders als Volatila wirkt es jedoch nicht emetogen. Im Vergleich mit Droperidol (DHB), Metoclopramid (MCP) und Placebo war es MCP und Placebo deutlich überlegen und DHB gleichwertig [55]. Tierexperimentell wurden

1. eine direkte GABA-A-bedingte Hemmung der Area-postrema-Neurone mit Minderung der Serotoninspiegel und
2. eine Stimulation serotoninerger Neurone der dorsalen Raphe mit konsekutiver verminderter Ausschüttung von Serotonin in den Liquor als Wirkmechanismus diskutiert [56].

Eine detaillierte Erläuterung des Stellenwerts von Propofol bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) erfolgt im 2. Teil des Artikels.

Analgesie

▼ **Effekt** Lange wurde Propofol kein analgetischer oder hyperalgetischer Effekt zugeschrieben. Neuere Untersuchungen im Tiermodell und Beobachtungsstudien am Menschen zeigen, dass Propofol ▶ somatosensibel induzierten Schmerz [57] so wie den postoperativen Analgetikabedarf zu reduzieren scheint [58] und ▶ bei therapierefraktären Migränekopfschmerzen eine therapeutische Option darstellen kann [59, 60].

Die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Die Involvierung von Delta-Opiod-, GABA-A- und Cannabinoid-1- und -2-Rezeptoren werden vermutet. Propofol selbst induziert einen ausgeprägten Injektionsschmerz.

Propofol ist nicht nur ein Hypnotikum, sondern weist erwünschte wie unerwünschte hämodynamische, neurale sowie möglicherweise immunologische, (an)algetische und antiemetische Effekte auf.

Kontraindikationen

Fachinformationen Gemäß den Fachinformationen besteht in einer Propofol-, Soja- oder Erdnussallergie eine absolute Kontraindikation für die Verwendung des Medikaments. Die längerfristige Sedierung kritisch kranker Patienten <16 Jahren wird ebenfalls nicht empfohlen. Bei Epilepsiepatienten wird auf das Risiko von Krampfanfällen hingewiesen. Die Applikation von Propofol bei Neugeborenen und 2%-igem Propofol bei Kindern <3 Jahren wird ebenfalls von Seiten der Hersteller aufgrund fehlender Studien in diesem Alterskollektiv nicht empfohlen [10]. Als weitere Kontraindikation muss die unzureichende Überwachung des Patienten während und nach der Applikation des Medikaments genannt werden [61].

Medizinisch-wissenschaftliche Evidenz Die Fachinformationen stehen teilweise im Widerspruch zur medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz, so z.B. bei Epilepsiepatienten und Allergikern. In anderen Fällen wird der Stellenwert des kontraindizierten Propofols kontrovers diskutiert. Auf diese Kontroversen wird im Einzelnen im 2. Teil des Beitrags eingegangen.

▶ Die Gründe für diese Diskrepanz liegen gemäß des gemeinsamen Bundesausschusses nicht selten in dem Verzicht auf Beantragung einer Zulassungserweiterung seitens der Hersteller sowie in der zu geringen oder nicht eindeutigen Evidenz [62].

Bei Abweichen von den Fachinformationen im Sinne eines „off-label use“ oder eines „individuellen Heilversuchs“ muss eine Abwägung zwischen

Zulassungsbeschränkung, aktueller Evidenz und erwartetem medizinischen Nutzen getroffen werden (siehe hierzu Urteil des BSG vom 19.03.2002 [Az: B 1 KR 37/00 R]).

▶ Die schriftliche Begründung der Anwendung ist obligat.

In den zwischen 2008 und 2012 überarbeiteten Fachinformationen werden einige Kontraindikationen und Warnhinweise angegeben, die teilweise im Widerspruch zur medizinischen Evidenz stehen (Epilepsie) oder kontrovers diskutiert werden (Kinderintensivmedizin).

Weitere Aspekte

Propofolabusus

▼ **Beschränkte Zugänglichkeit** Propofolmissbrauch ist im Gegensatz zu herkömmlichem Drogenkonsum selten. Berühmtheit erlangte der Missbrauch durch den Tod Michael Jacksons, der am 25.06.2009 in Folge einer Mischintoxikation durch Diazepam, Midazolam und Propofol verstarb.

Propofol (jargon: „White One“ oder „milkdrug“) wird aufgrund seiner beschränkten Zugänglichkeit v.a. von Personen mit medizinischem Beruf als Rauschmittel missbraucht, für die der Zugang der nicht reglementierten Substanz leicht ist.

▶ Die suchtmedizinische Inzidenz bei Medizinern ist hoch [63].

Ein außergewöhnlicher Fallbericht mit Dosierungen von bis zu 4g Propofol pro Tag wurde erst kürzlich veröffentlicht [64]. Die Rate an Missbrauchsfällen bei medizinischem und nicht medizinischen Personal sowie das Auftreten von Propofol-Diebstählen nimmt gemäß einer koreanischen Übersichtsarbeit deutlich zu [65]. Die Zahl an akzidentellen Todesfällen ist sehr hoch [66], häufig besteht eine Problematik in der Differenzierung zwischen Suizid und Einsatz als bewusstseinsweiternde Droge [67].

Kein Nachweis erforderlich Bis heute wird der Nachweis des Substanzeinsatzes wie bei Opioiden weder von der US Drug Enforcement Administration [68] noch vom deutschen Betäubungsmittelgesetz gefordert.

▶ Aufgrund der nachgewiesenen hohen Suchtinzidenz unter deutschen Ärzten und unter Verweis auf den Abusus von Propofol, Ketamin und inhalativen Anästhetika [63] sollte die Relevanz der Thematik weiter untersucht und diskutiert werden.

Einsatz bei Exekutionen

„Giftspritze“ in den USA Seit der Einführung der „Giftspritze“ in den USA im Jahr 1982 unter Beratung des Anästhesisten Stanley Deutsch starben bis 2011 über 1000 Menschen durch Injektion von 2–5 g Thiopental in Kombination mit Pancuroniumbromid und Kaliumchlorid oder Midazolam und Hydromorphon. 2011 stellte der amerikanische Hersteller von Thiopental und Propofol (Hospira Inc.) die Lieferung des Hypnotikums an Strafanstalten ein. Gründe lagen in einem Lieferengpass für eine Basissubstanz Thiopentals, die ab 2011 in Italien produziert werden sollte. Die italienischen Behörden verlangten dem Konzern die Erklärung ab, die Substanz nicht zu Exekutionen zu vertreiben.

Einsatz von Propofol Aufgrund des EU-Dokuments 1352/2005, das die Ausfuhr von Substanzen zu „Folterungszwecken“ beschränkt, entstand ein Versorgungsengpass, der bis heute nicht überwunden wurde. Behörden des Bundesstaates Missouri erwogen den Einsatz von 2 g Propofol als Ersatz für Thiopental. Propofol wird in der Liste des EU-Dokuments 1352/2005 nicht erwähnt. Der deutsche Hersteller Fresenius schränkte 2012 die Lieferbedingungen in die US vertraglich ein: Den Zwischenhändlern wurde untersagt, die Substanz an Gefängnisse und Strafvollzugsanstalten zu liefern.

► Bisher gibt es keinen öffentlichen Bericht über den Einsatz von Propofol bei Exekutionen [69].

Fazit Propofol wird seit mehr als 25 Jahren erfolgreich in der Humanmedizin eingesetzt. Das kurzwirksame und gut steuerbare Hypnotikum reagiert primär an GABA-A- jedoch auch an anderen Rezeptoren (GABA-B-, NMDA-, HCN-, Cannabinoid-, Dopamin- und Glycinrezeptoren) sowie Ionenkanälen und weist damit komplexe Wirkungen auf. Seine einzigartigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften machen Propofol zu einer wertvollen Substanz nicht nur in der Anästhesiologie und Intensivmedizin. Im 2. Teil des Beitrags (AINS 7–8/13) wird auf den Einsatz von Propofol in speziellen Patientengruppen sowie auf die Nachfolgesubstanz Fospropofol eingegangen. ◀

Interessenkonflikt Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349000>

VNR: 2760512013141213398

Kernaussagen

- Propofol ist stark lipophil und wird mit einer Trägeremulsion aus Sojaöl, Lecithin, Glycerol und Natriumhydroxid verabreicht.
- Die Propofolemulsion sollte nicht mit anderen Substanzen vermischt werden.
- Propofol stimuliert GABA-A-, GABA-B- und Dopamin-1-Rezeptoren, blockiert NMDA-Rezeptoren und moduliert eine Vielzahl von Elektrolytkanälen. Hierdurch werden dosisabhängig euphorisierend-enthemmende bis sedierend-hypnotische Effekte erzielt.
- Propofol diffundiert schnell aus dem Blutkreislauf in blutreiche Organe und von dort weiter in periphere Kompartimente. Diesem liegt ein 3-Kompartiment-Modell zugrunde.
- Die Substanz wird mikrosomal eliminiert.
- Propofol vermindert das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen.
- Propofolabusus ist v. a. im medizinischen Bereich verbreitet und führt häufig zu akzidentellen Todesfällen.



Dr. med. Stefan Bushuven, DESA, ist Oberarzt des Instituts für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Hegau-Bodensee-Klinikum Singen. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen in der Kinderanästhesiologie, Notfallmedizin sowie in der Lehre. Email: stefan.bushuven@hbh-kliniken.de



Dr. med. Daniel Heise, DEAA, ist Oberarzt des Zentrums für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universität Göttingen. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen in der Neuro- und Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie. E-Mail: dheise1@gwdg.de

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und **Nichtabonnenten** können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Zusatzmaterial“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>

CME-Fragen Propofol Up2date: Teil 1

1 Die ursprüngliche Formulierung von Propofol erfolgte nicht in der heute verwendeten Soja-Emulsion, sondern

in:

- A Paraben
- B Cremophor
- C Rapsöl
- D Fospropofol
- E Natriumhydroxid

2 Hinsichtlich der pharmazeutischen Charakteristika von Propofol gilt:

- A Die reine Substanz hat eine grün-blaue Färbung
- B Der PKs-Wert beträgt 2,1
- C Der Schmelzpunkt liegt bei 18 °C
- D Das Basismolekül ist ein Alkan.
- E Die Substanz ist stark polar.

3 Die heute verwendete Soja-Emulsion von Propofol enthält nicht:

- A Lecithin
- B Natriumhydroxid
- C Glycerol
- D langkettige Fettsäuren
- E Cyclodextrin

4 Für die Pharmakokinetik von Propofol gilt folgende Aussage nicht:

- A Die α -Halbwertszeit beträgt ca. 3 min.
- B Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.
- C Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 97%.
- D Die Clearance liegt bei ca. 2 l/min.
- E Die Substanz hat keine aktiven Metabolite.

5 Folgende Aussage über die Target-Controlled-Infusion (TCI) ist korrekt:

- A Das Basismodell wurde nach Gept entwickelt.
- B Das Marsh-Modell bezieht sich auf ein 1-Kompartiment-Modell.
- C Das Marsh-Modell berücksichtigt Alter, Geschlecht, Fettanteil und BMI.
- D Das Schnider-Modell berücksichtigt nur das Alter des Patienten.
- E Das Kataria-Modell wird bei Schwangeren angewandt.

6 Folgende Aussage über den Wirkmechanismus von Propofol ist korrekt:

- A Propofol wirkt antagonistisch am GABA-A-Rezeptor.
- B Propofol wirkt agonistisch am NMDA-Rezeptor.
- C Propofol interagiert mit Cannabinoidrezeptoren.
- D Propofol wirkt antagonistisch an GABA-B-Rezeptoren.
- E Propofol wirkt agonistisch an Glycinrezeptoren.

7 Folgende Aussagen über den Wirkmechanismus von Propofol ist nicht korrekt:

- A Propofol hemmt den Barorezeptorreflex.
- B Propofol wirkt dilatierend auf die Venen der Körperperipherie.
- C Propofol verkürzt das kardiale Aktionspotential.
- D Propofol wirkt möglicherweise analgetisch.
- E Propofol führt im Gegensatz zu Barbituraten auch in hoher Dosis nicht zu einem Burst-Suppression EEG.

8 Zu den Kontraindikationen für eine Gabe von Propofol zählt:

- A Herzinsuffizienz NYHA II
- B Gastroschisis
- C Epilepsie
- D hyperdynamie Sepsis
- E Parathyroidektomie

9 Folgende Aussage über den Missbrauch von Propofol ist korrekt:

- A Der Jargon-Ausdruck von Propofol ist „Moonwalker“.
- B Ein Missbrauch bei nicht-medizinischen Personal wurde bisher nicht berichtet.
- C Die Reglementierung der Substanz (ähnlich den Opioiden) wird derzeit sowohl von der FDA als auch dem Bundesministerium für Gesundheit gefordert.
- D Der Missbrauch hat eine hohe Rate an akzidentellen Todesfällen.
- E Der missbräuchliche Konsum von Dosierungen von mehr als 800 mg pro Tag sind bisher nicht beschrieben worden.

10 Propofol wurde nach derzeitigem Wissensstand in folgendem Anwendungsgebiet bisher nicht eingesetzt:

- A ambulante Kinderanästhesie
- B Exekutionen (Giftspritze)
- C Gastroskopie
- D Panendoskopie
- E Sedierung von minderjährigen Personen

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>.
- Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.