

Propofol: Wirkung und Anwendung

Diplomarbeit zum diplomierten Experten NDS Anästhesiepflege

Matthias Karg
Im Glögglihof 18
4125 Riehen

matthiaskarg@bluewin.ch

Juli / 2012

Mentorat: Matthias Klimkait

Universitätsspital Basel

Fachkurs 2010

Inhaltsverzeichnis

1.1 Fallbeispiel	Seite 1
1.2 Motivation	Seite 2
1.3 Fragestellung	Seite 2
1.4 Abgrenzung	Seite 2
1.5 Methodik	Seite 2
2 Hinführung	Seite 3
3 Wirkung von Propofol	Seite 4
3.1 Rezeptortheorie und Wirkort	Seite 4
3.2 Wirkungen und Nebenwirkungen	Seite 5
3.2.1 Wirkungen	Seite 5
3.2.2 Nebenwirkungen	Seite 7
3.3 Kontraindikationen	Seite 9
4 Dosierung von Propofol	Seite 10
4.1 Grundsätzliche Überlegungen	Seite 10
4.2 Applikationsarten	Seite 12
4.2.1 3-Kompartiment-Modell	Seite 12
4.2.2 Bolusapplikation	Seite 14
4.2.3 Kontinuierliche Applikation	Seite 15
5 Schlussteil	Seite 16
5.1 Fazit	Seite 16
5.2 Ausblick in die Zukunft	Seite 16
5.3 Persönliches Lernen	Seite 17
Selbstständigkeitserklärung	
Danksagung	
Quellenverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	
Anhang	

1.1 Fallbeispiel

Während meiner HNO-Rotation betreute ich Herrn Müller¹ während einer Nasennebenhöhlenoperation. Er erhielt eine Total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil. Die Propofoldosierung lag zwischen 7 und 8 mg/kg Körpergewicht pro Stunde, die des Remifentanils bei circa 900 mcg pro Stunde. Durch die leicht zu hohe Dosierung des Propofols war ich mir sicher, dass Herr Müller in tiefer Allgemeinanästhesie ist

Während der Operation wollte eine Instrumentierschwester im Operationsverwaltungsprogramm ihre Arbeit dokumentieren. Sie konnte das Programm nicht aufrufen, das Intranet hatte zu dem Zeitpunkt eine Störung. Die Instrumentierschwester kam zu mir und fragte mich: "Kennst Du Dich mit Computern aus? Das Internet ist kaputt." Gemeinsam haben wir dann am Computer das Problem behoben.

Nach dem Ende der Operation wurde Herr Müller zügig und problemlos in der Ausleitung extubiert. Müde und noch halb schlafend habe ich ihn in den Aufwachraum gebracht. Kaum waren wir im Aufwachraum angekommen wurde Herr Müller unruhig. Er versuchte wiederholt aufzustehen. Auf mein Nachfragen, was los sei, antwortete er mir, er wolle zu Amazon laufen. Er könne nichts bestellen, da das Internet kaputt sei. Er liess sich schnell beruhigen, als ich ihn orientierte, er sei im Universitätsspital Basel (USB) im Aufwachraum und er sei eben erst operiert worden. Auf mein Nachfragen versicherte er mir, dass er gut geschlafen und nichts geträumt habe.

Ich informierte den für mich zuständigen Oberarzt, dass bei Herrn Müller Awareness aufgetreten sein könnte. Der Oberarzt visitierte Herrn Müller im Verlauf des Tages und am nächsten Tag. Herr Müller konnte sich nicht bewusst an etwas erinnern.

¹ Name geändert

1.2 Motivation

Seit mehreren Jahren arbeite ich mit Propofol; erst auf der Intensivstation, nun in der Anästhesie. Trotz mehrjähriger Anwendung von Propofol im Arbeitsalltag weiss ich nur das Nötigste über Propofol. Ich möchte deshalb die Diplomarbeit nutzen, um mein Wissen über Propofol zu vertiefen. Zum Einen möchte ich mich mit der Wirkungsweise von Propofol befassen, zum Anderen erarbeiten, wie Propofol sinnvollerweise in der Anästhesie dosiert werden soll.

1.3 Fragestellung

Ich werde folgende Fragestellungen bearbeiten:

1. Wie ist der Wirkungsmechanismus von Propofol? Welche weiteren Wirkungen und Nebenwirkungen hat Propofol?
2. Wie kann man Propofol in der Anästhesie sinnvoll dosieren?

1.4 Abgrenzung

Damit die Arbeit den gesetzten Rahmen nicht sprengt, werde ich keine Wechselwirkungen erwähnen, zudem werde ich mich auf die Dosierung bei gesunden Erwachsenen beschränken. Des Weiteren werde ich das 3-Kompartiment-Modell beschreiben, jedoch die zugehörigen mathematischen Funktionsgleichungen weder nennen noch erläutern.

1.5 Methodik

Ich habe anhand der oben genannten Fragestellungen Literatur gesucht und dabei die PubMed-Datenbank sowie Google benutzt. Über Google Scholar bin ich auf das Buch „Anästhesiologische Pharmakotherapie“ von H. Thiel und N. Roewer gestossen, mit dem ich auch gearbeitet habe.

2 Hinführung

Der Patient in meinem Fallbeispiel nahm intraoperativ wahrscheinlich Gespräche wahr und verarbeitete diese Sinneswahrnehmung als Traum. Diese intraoperative Wachheit wird durch eine zu flache Allgemeinanästhesie verursacht. Das kann für den Patienten schwere Konsequenzen haben: es besteht das Risiko, dass Patienten auf Grund der Awareness eine posttraumatische Belastungsstörung entwickeln können (Radovanovic & Radovanovic, 2011). Diese äussert sich unter anderem als das wiederholte Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen, Ein- und Durchschlafstörungen oder Konzentrationsschwierigkeiten (<http://de.wikipedia.org>). Eine derartige Einschränkung der Lebensqualität durch eine insuffiziente Allgemeinanästhesie muss deshalb unbedingt vermieden werden. Die Anästhesietiefe lässt sich durch Elektroenzephalogramm (EEG) - basiertes Monitoring wie den Bispectralindex (BIS) oder Narcotrend monitorisieren. Gemäss Avidan et al. (2011) ist der BIS kein sehr zuverlässiges Monitoring um Awareness auszuschliessen. Indirekt kann man auch durch expiratorische Anästhetikakonzentrationsmessung Rückschlüsse auf die Narkosetiefe führen. Bei volatilen Anästhetika ist dies gängige Praxis. Gemäss Hornuss et al. (2007) kann Propofol in der Ausatemluft gemessen werden. Der gemessene Anteil kann in Beziehung zur Plasmakonzentration gesetzt werden. Die Firma xhale entwickelt derzeit ein Gerät für die klinische Praxis, um die Propofol-Plasmakonzentration in der Ausatemluft zu messen. Bis ein Monitoring für Propofol in der Ausatemluft auf dem Markt ist und Einzug in die Praxis gefunden hat wird es noch eine unbestimmte Zeit dauern. Bis dahin ist es essentiell für Anästhesiefachpersonen um die Wirkungen und Pharmakokinetik von Propofol zu wissen, um Patienten nicht zu „flach“ zu anästhesieren.

3 Wirkung von Propofol

3.1 Rezeptortheorie und Wirkort

Rezeptoren sind Eiweiße oder Eiweißhaltige Moleküle an denen sich Medikamente oder körpereigene Botenstoffe, sogenannte Liganden, anlagern können. Rezeptoren befinden sich hauptsächlich an der Oberflächenmembran von Zellen. Zwei Haupt-eigenschaften bestimmen die Funktionsweise der Rezeptoren:

- Nicht jede Substanz kann eine Reaktion auslösen, sondern nur solche, die sich passgenau anlagern können.
- Die räumliche Anordnung der Rezeptoren ändert sich nachdem ein Ligand den Rezeptor besetzt hat, wodurch sich der Funktionszustand und nachfolgend auch die Zellfunktion ändert.

In der Zellmembran sind ligandengesteuerte Ionenkanäle eingelassen. In ihrem Zentrum ist ein Kanal, der den Ein- oder Ausstrom von Ionen in oder aus der Zelle ermöglicht. Werden die Ionenkanäle von einem Liganden besetzt, ändert sich ihr Zustand und sie öffnen oder schliessen sich (Thiel & Roewer, 2009). In Abbildung 1 wird dies schematisch dargestellt.

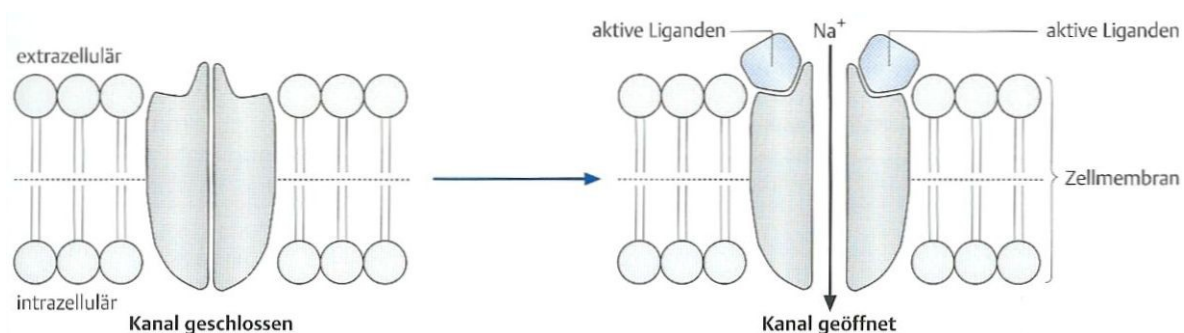


Abb. 1: Quelle: Thiel, H. & Roewer N. (2009). Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme

Ligandengesteuerte Ionenkanäle sind relativ einfache Systeme, die sehr schnell arbeiten können und somit schnell intrazelluläre Vorgänge steuern können.

Propofol reagiert mit dem GABA_A -Rezeptor (und weiteren Rezeptoren), welcher daraufhin durchlässig für Chlorid-Ionen wird (Hara, Kai & Ikemoto, 1993).

3.2 Wirkungen und Nebenwirkungen

3.2.1 Wirkungen

Ein ideales intravenöses Anästhetikum sollte unter anderem folgende Charakteristika aufweisen:

- Gute hypnotische, analgetische und reflexdämpfende Wirkungen
- Gute Steuerbarkeit – rasche Veränderbarkeit der Narkosetiefe
- Hohe Potenz und damit maximale Wirksamkeit schon bei geringer Dosis
- Grosse therapeutische Breite, keine Herz-Kreislauf-Depression, keine Atemdepression
- Keine Histaminfreisetzung (...)
- Gute Venenverträglichkeit
- Gute Wasserlöslichkeit
- Kompatibilität mit anderen Pharmaka
- Ökologische Verträglichkeit
- Kostengünstiger Einsatz (Thiel & Roewer, 2009, S.106)

Propofol ist ein Allgemeinanästhetikum, das intravenös appliziert wird. Es gelangt mit dem Blutstrom zum Gehirn und bindet dort am GABA_A-Rezeptor. Propofol ist zugelassen zur Induktion und Erhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Monate, sowie zur Sedierung von beatmeten Erwachsenen während der Intensivbehandlung (Packungsbeilage Disoprivan, 2005). Zudem wird es zur Sedation bei diversen ambulanten Interventionen eingesetzt wie zum Beispiel bei gastrointestinalen Endoskopien (Inauen, Külling, Heuss & Bauernfeind, 2011).

Der Bewusstseinsverlust bei Patienten erfolgt nach Propofolgabe rasch. Bereits 25 – 40 Sekunden nach einer Induktionsdosis von 2 mg/kg KG schlafen die Patienten ein. Die Wirkung hält für 5 – 10 Minuten an. Propofol wirkt hypnotisch und neuere Untersuchungen zeigen auch eine zusätzliche analgetische Eigenschaft (Bandschapp et al. 2010; Li et al., 2012).

Im Gegensatz zu Thiopental oder Etomidate dämpft Propofol sehr gut Reflexe wie Würgen, Husten sowie die Neigung, einen Laryngospasmus zu entwickeln. Zudem lassen sich nach Propofol-Gabe Larynxmasken besser einführen als nach Thiopental-Gabe (Scanlon, Carey, Power & Kirby, 1993).

Durch seinen schnellen Wirkungseintritt und die kurze Halbwertszeit lässt sich Propofol sehr gut steuern. Die Halbwertszeit beträgt ca. 30 bis 60 Minuten (Packungsbeilage Disoprivan, 2005). Propofol ist gut für eine kontinuierliche Zufuhr geeignet (Thiel & Roewer, 2009). Trotz der guten Steuerbarkeit ist die therapeutische Breite - der Bereich zwischen gewünschtem Effekt und beginnenden Nebenwirkungen - gering. Im Rahmen einer Anästhesie-Einleitung mit rascher Propofolgabe muss mit Nebenwirkungen wie Apnoe oder Hypotonie gerechnet werden.

Allergische Nebenwirkungen (d.h. Anaphylaxie, Angioödem, Bronchospasmus, Erythem und Hypotonie) sind im Zusammenhang mit Propofol sehr selten. Es ist im Durchschnitt weniger als 1 von 10000 Patienten betroffen. (Packungsbeilage Disoprivan, 2005). Propofol ist in einer Trägerlösung gelöst. Ein Bestandteil der Trägerlösung ist Sojaöl. Es sollte deshalb unbedingt darauf geachtet werden, dass der Patient ² keine Allergie auf einen der Inhaltsstoffe der Trägerlösung hat – wie z.B. Sojaöl.

Propofol ist kein sonderlich teures Medikament, dennoch waren bis vor vier Jahren TCI-gesteuerte Propofol-Anästhesien geringfügig teurer als Niedriggasfluss-Sevofluran-Anästhesien (Stevanovic P.D. et al., 2008). Aktuelle und auf die Schweiz oder das Universitätsspital Basel bezogene Daten liegen mir leider nicht vor.

² Zur besseren Lesbarkeit wurde die männliche Form gewählt, natürlich ist die weibliche Form ebenso gemeint.

3.2.2 Nebenwirkungen

Gehirn:

Propofol reduziert dosisabhängig den Hirnstoffwechsel und senkt die Hirndurchblutung.

Exzitatorische Phänomene:

Unter Propofolgabe können unwillkürliche Bewegungen auftreten. Eine Korrelation dieser unwillkürlichen Bewegungen mit epileptogenen Potentialen im EEG konnte nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil, Propofol hat antikonvulsive Eigenschaften und kann auf Intensivstationen zur Therapie eines Status epilepticus verwendet werden.

Atmung:

Propofol ist atemdepressiv. Die Injektion einer hypnotisch wirksamen Dosis führt in der Regel zu Apnoe (Thiel & Roewer, 2009).

Herz und Kreislauf:

Häufig – in mehr als 1 von 100 Fällen – tritt eine Hypotension in Zusammenhang mit Propofol ein (Packungsbeilage Disoprivan, 2005). Zwei Effekte tragen zur Hypotonie bei. Propofol wirkt negativ inotrop sowie peripher vasodilatierend. Dieser Effekt kann vor allem bei kardial vorbelasteten Patienten oder bei Patienten mit einer Hypovolämie ausgeprägt vorhanden sein. Das Verhalten der Herzfrequenz kann unter Propofol nicht vorhergesagt werden. Normalerweise steigt bei einem Blutdruckabfall kompensatorisch die Herzfrequenz. Allerdings kann es bei älteren Patienten und Patienten unter β -Blocker-Therapie nach Propofolgabe zu Bradykardien kommen (Thiel & Roewer, 2009). Zudem sollte Propofol nicht bei Schockzuständen, unabhängig von deren Ursache, sowie bei dekompensierter Herzinsuffizienz verwendet werden.

Leber und Niere:

Die Leber- und Nierenfunktion wird via die Abnahme des Herz-Zeit-Volumens beeinflusst.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen:

Bei Patienten, die eine Anästhesie mit Propofol erhielten ist das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen geringer im Vergleich zu Inhalationsanästhesien mit volatilen Anästhetika (Gupta et al., 2004).

Gewebe- und Endothelverträglichkeit:

Propofol ist nicht wasserlöslich und wurde ursprünglich in einer Cremophorlösung vermarktet. Durch diese Cremophorlösung kam es gehäuft zu anaphylaktoiden Reaktionen und zu starken Venenreizungen. Mittlerweile wird Propofol nur noch in Öl-in-Wasser-Emulsionen angeboten. Es sollte vor der Verwendung geschüttelt werden, damit die Emulsion gut durchmischt ist (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2012). Die Öl-in-Wasser-Emulsionen sind wesentlich besser venenverträglich als eine Cremophorlösung. Dennoch kommt es häufig zu Injektionsschmerzen (Thiel & Roewer, 2009). Um diese zu mindern kann zuerst Lidocain iv gespritzt werden (unter Venenstauung) oder das Propofol mit Lidocain gemischt injiziert werden. Alternativ kann Propofol in eine grössere Vene verabreicht werden, um den Injektionsschmerz möglichst gering zu halten (Packungsbeilage Disoprivan, 2005). Im Universitäts-Kinderspital beider Basel wird vor der Propofolgabe Thiopental (ca. 1 mg/kg KG) injiziert, um die Kinder tief zu sedieren, damit sie den Injektionsschmerz nicht mehr wahrnehmen.

Septische Reaktionen:

Postoperative Sepsis wurde beobachtet (Muller et al., 2010). Untersuchungen haben ergeben, dass mit Bakterien verunreinigtes Propofol verwendet wurde (Bennett et al., 1995). In der Schweiz werden drei propofolhaltige Medikamente angeboten: Disoprivan, Propofol Lipuro und Propofol MCT Fresenius. Das im USB angewandte Disoprivan hat – im Gegensatz zu den beiden anderen – Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) als Zusatz. EDTA hat unter anderem eine

antimikrobielle Wirkung. Dennoch muss bei der Verwendung von Propofol auf strengste Asepsis geachtet werden, da die Öl-in-Wasser-Emulsion ein sehr guter Nährboden für Keime darstellt (Thiel & Roewer, 2009). Deshalb muss nach spätestens 8 Stunden das Propofol-Infusionssystem erneuert werden (Packungsbeilage Disoprivan, 2005).

Propofolinfusionssyndrom:

Bei längerer kontinuierlicher Gabe von Propofol kann ein Propofolinfusionssyndrom auftreten. Es ist gekennzeichnet durch eine schwere Laktatazidose, Hypertriglyceridämie, Rhabdomyolyse, Nierenversagen und Herz-Kreislaufstörungen. Der Verlauf kann letal sein. Prädisponierende Faktoren sind:

- Schwere Grunderkrankung
- Propofoldosis > 5 mg / kg KG / h
- Längere Applikationsdauer. Die Literaturangaben unterscheiden sich bezüglich der Applikationsdauer (58 h (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2012) vs. 48 h (Thiel & Roewer, 2009))
- Alter: Kind (Vasile, B., Rasulo, F., Candiani, A. & Latronico, N., 2003)
- Neurochirurgische Erkrankung (Smith, H., Sinson, G. & Varelas, P., 2009)

3.3 Kontraindikationen

Propofol darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Stoff der Trägerlösung. Es ist kontraindiziert zur Langzeitsedierung von Kindern unter 16 Jahren auf der Intensivstation. Propofol ist für Allgemeinanästhesien erst ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen.

Obwohl tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität zeigten, ist das potentielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Propofol sollte deshalb während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Propofol durchquert die Plazentaschranke und kann eine neonatale Depression verursachen. Deshalb sollte Propofol bei geburtshilflichen Eingriffen nicht eingesetzt werden. Über die Anwendung bei stillenden Müttern liegen keine Angaben über die Sicherheit beim Säugling vor (Packungsbeilage Disoprivan, 2005).

4 Dosierung von Propofol

4.1 Grundsätzliche Überlegungen

Um Propofol situationsangepasst zu dosieren benötigt es mehrere Überlegungen:

- Wird eine Sedation oder eine Allgemeinanästhesie angestrebt?
- Wie alt ist der Patient?
- Wie ist der Ernährungszustand des Patienten?
- Wie ist die Kreislagsituation des Patienten?
- Wie soll die Sedation / Anästhesie durchgeführt werden – per Bolusapplikation, per Spritzenpumpe nach einem Dosisschema oder per Target-Controlled-Infusion (TCI)?

Sedation vs. Allgemeinanästhesie:

Soll eine Sedation während eines Eingriffs durchgeführt werden, dient diese dem Patientencomfort. Der Patient ist weniger gestresst. Spontanatmung und Schutzreflexe (Husten, Schlucken) müssen erhalten bleiben. Soll eine Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, steht Bewusstlosigkeit im Vordergrund, das Erlöschen der Schutzreflexe ist unter Umständen gewünscht.

Alter und Ernährungszustand des Patienten:

Bei älteren Patienten nehmen der prozentuale Wasseranteil sowie Serumalbumin zu Gunsten von einem erhöhten prozentualen Fettgewebe ab. Für lipophile Medikamente besteht so ein grösserer Verteilungsraum und die Eliminationshalbwertszeit kann sich verlängern. Ebenso nimmt bei älteren Menschen die Albuminkonzentration im Blut ab. Somit ist die Plasmakonzentration an freiem, nicht an Albumin gebundenem und deshalb wirksamen Propofol, erhöht (Larsen,

2010). Ähnlich wie bei älteren Patienten haben adipöse Patienten einen prozentual erhöhten Fettgewebeanteil, was die Eliminationsdauer von lipophilen Pharmaka verlängern kann. Zudem kann Propofol die Serumlipide erhöhen (Packungsbeilage Disoprivan, 2005).

Kreislaufsituation:

Bei unterschiedlichen Erkrankungen kann der Herz-Zeit-Volumen (HZV) Anteil, der auf das Gehirn entfällt variieren. Bei hypovolämen Kreislaufzuständen gelangt ein grösserer Anteil des HZV und des im Blut vorhandenen Propofols zum Gehirn, wohingegen bei Patienten mit einem grossen HZV eher ein kleiner Teil das Gehirn erreicht (Thiel & Roewer, 2009). Dies erklärt, warum ängstliche Patienten mit einem hohen Sympathikotonus vergleichsweise mehr Propofol für eine Sedation oder Einleitung einer Allgemeinanästhesie benötigen als beispielsweise prämedizierte oder β -blockierte Patienten (Thiel & Roewer, 2009). Abbildung 2 veranschaulicht die Konzentration eines intravenös verabreichten Hypnotikums in Abhängigkeit von HZV und dem cerebellären Blutfluss (CBF).

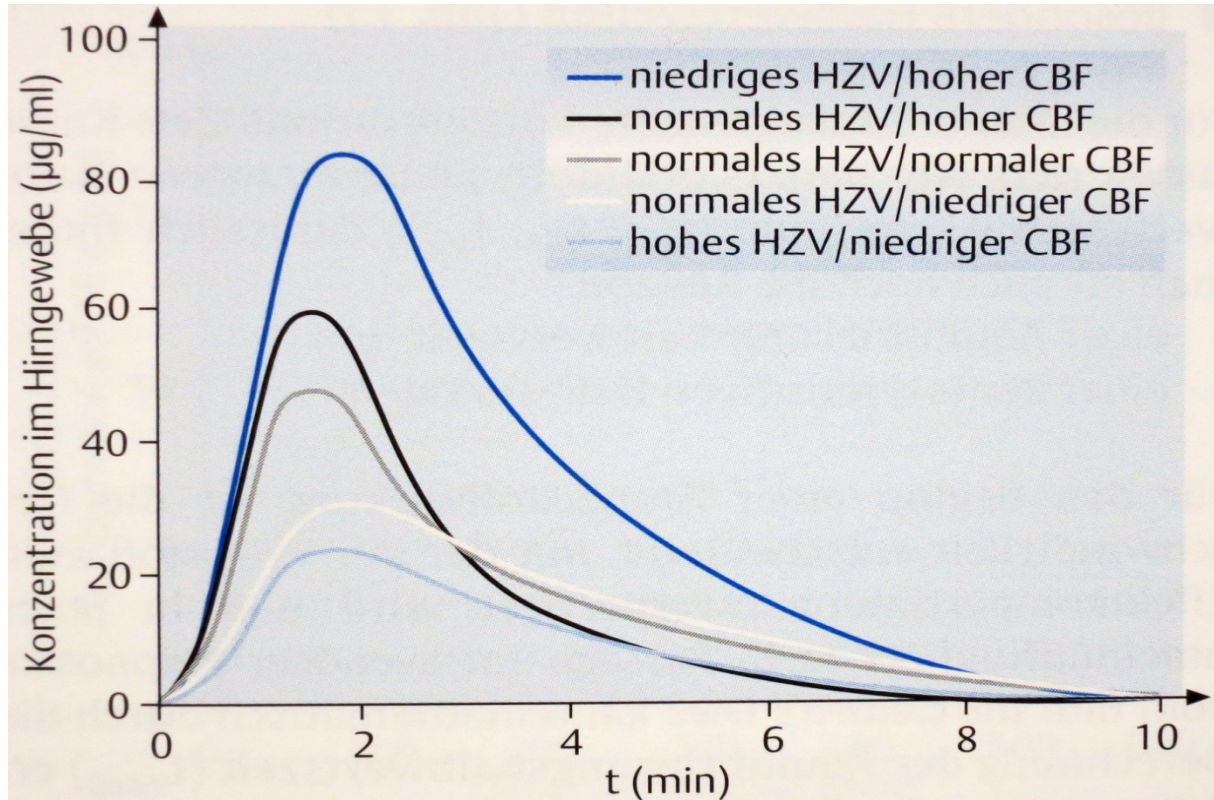


Abb. 2: Quelle: Thiel, H.& Roewer N. (2009). Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme

4.2 Applikationsarten

4.2.1 3-Kompartiment-Modell

Um einen Patienten kurzfristig zu sedieren oder bei einer Anästhesie-Einleitung genügt in aller Regel ein Bolus Propofol (oder eines anderen Hypnotikums). Ist die Aufrechterhaltung einer Sedation oder Allgemeinanästhesie geplant, muss man lediglich so viel Propofol ersetzen wie eliminiert wird.

Zieht man die in Kapitel 4.1 erwähnten Überlegungen in Betracht, ist es offensichtlich, dass es nicht einfach ist, die eliminierte Menge zu applizieren. Die Eliminationskinetik von körperfremden Substanzen lässt sich mit Modellen beschreiben. Um physiologische Verteilungsvorgänge zu beschreiben sind 3-Kompartiment-Modelle geeignet. Unter einem Kompartiment versteht man einen Verteilungsraum. Das mamilläre Modell wird häufig zur Beschreibung von Verteilungs- und Eliminationsvorgängen angewandt. Bei diesem Modell ist der Körper in ein zentrales „Mutter“- oder mamilläres Kompartiment und zwei gleichberechtigte periphere Kompartimente unterteilt. Das zentrale Kompartiment entspricht dem Plasma. Aus dem zentralen Kompartiment diffundiert gleichzeitig Propofol in beide peripheren Kompartimente. Die Diffusionsgeschwindigkeiten in beide Kompartimente sind unterschiedlich, da die peripheren Kompartimente unterschiedlich gut durchblutet sind. Zeitgleich diffundiert das Propofol mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aus den peripheren Kompartimenten in das zentrale Kompartiment. Aus dem zentralen Kompartiment wird dann das Propofol eliminiert (Thiel & Roewer, 2009). In Abbildung 3 (Seite 13) wird dieser Zusammenhang visualisiert, wobei unterschiedliche Pfeilstärken unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten darstellen.

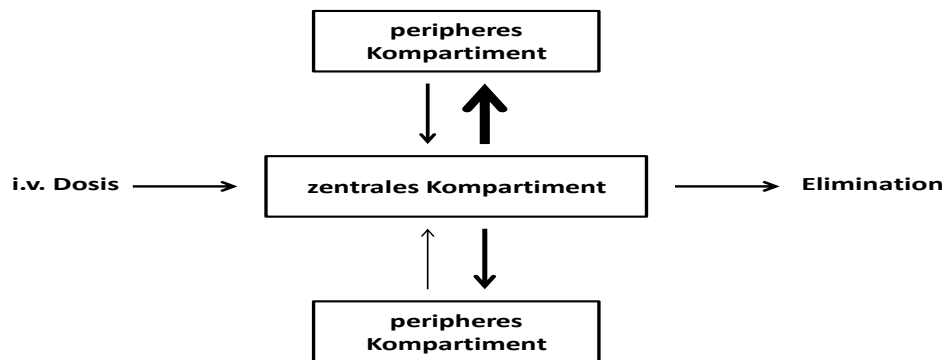


Abb. 3: Quelle: Thiel, H.& Roewer N. (2009). Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme

Für den Wirkort ist ein viertes Kompartiment definiert. Es hat kein Volumen und entspricht dem zentralen Kompartiment. Allerdings entspricht die Wirkstoffmenge im zentralen Kompartiment zum Zeitpunkt A nicht der Wirkstoffmenge am Wirkort zum gleichen Zeitpunkt. In Berechnungen fließt der Verteilungskoeffizient ein, durch den die zeitliche Verzögerung ermittelt wird, in der sich der Wirkstoffgehalt ausgleicht.

Propofol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut und renal ausgeschieden. Der Abfall der Blutkonzentration nach Bolusgabe oder TIVA kann auch mit dem 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden. „In der ersten Phase, der α -Phase, beträgt die Halbwertszeit 2 bis 4 Minuten. Sie wird gefolgt von der β -Phase. Die Halbwertszeit für diese Phase beträgt 30 bis 60 Minuten. Die langsamere γ -phase ist gekennzeichnet durch eine Redistribution aus dem schlechter durchbluteten Gewebe.“ (Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2012). Die Propofolkonzentration im Verhältnis zur Zeit nach Beenden der Applikation wird in Abbildung 4 (Seite 14) veranschaulicht.

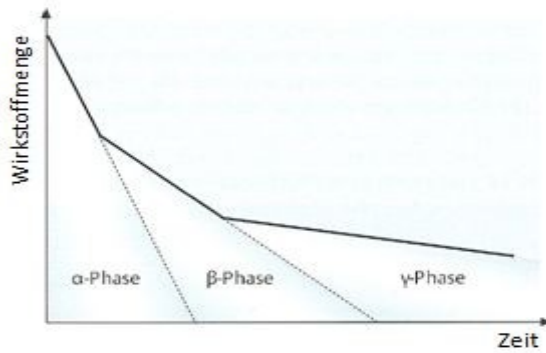


Abb. 4: Quelle: Thiel, H.& Roewer N. (2009). Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme

4.2.2 Bolusapplikation

Die einfachste Applikationsart ist ein Propofol-Bolus. Mittels Bolus-Applikation kann eine Anästhesie eingeleitet oder ein Patient kurzfristig sediert werden. Werden gleich grosse Boli repetitiv gegeben, steigt die Kumulationsgefahr. Propofol diffundiert rasch vom Plasma ins Fettgewebe, allerdings nicht gleich schnell vom Fettgewebe ins Plasma zurück. Hört die Propofolwirkung auf und wird ein gleich grosser Bolus nachgespritzt, diffundiert gleichzeitig Propofol aus dem Fettgewebe ins Blut, was die Wirkstoffkonzentration höher und somit Wirkung als auch Nebenwirkung stärker werden lässt. Abbildung 5 veranschaulicht die Kumulation eines Medikaments bei repetitiver Bolusgabe.

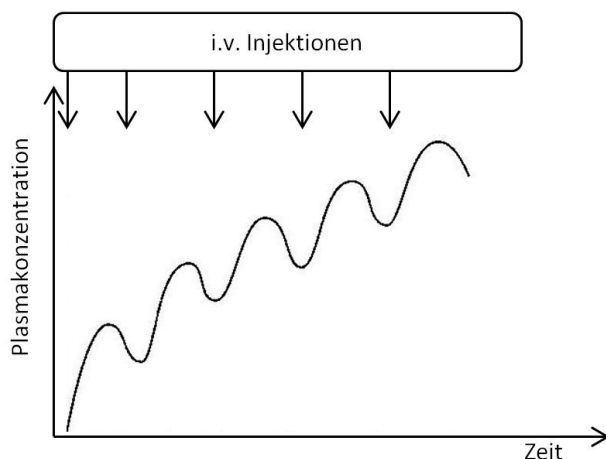


Abb. 5: Quelle: Thiel, H.& Roewer N. (2009). Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme

Bezieht man die in Abschnitt 4.1 genannten Überlegungen in die Dosierung eines Bolus mit ein, wird schnell ersichtlich, dass es für Propofol keine allgemeingültigen Dosierungsvorschläge geben kann. Für eine Sedation ist es ratsam, Propofol einzutitrieren und die Menge zu applizieren bis der gewünschte Effekt eintritt. Wichtig ist, dass Spontanatmung und Schutzreflexe erhalten bleiben. Bei wiederholter Bolusgabe sollten die nachfolgenden Boli kleiner sein, als der Initialbolus. Ältere und schwer kranke Patienten sollten kleinere Boli erhalten, als gesunde. Je nach Alter und Gewicht ist es ratsam 20 bis 30 mg zu applizieren und abzuwarten, ob der gewünschte Effekt eintritt. Falls nicht, sollte nochmals eine kleinere Dosis nachgegeben werden. Wichtig ist die Beachtung der zu erwartenden Kreislauf- und Atemdepression.

4.2.3 Kontinuierliche Applikation

Neben der Bolusapplikation kann Propofol kontinuierlich mittels Spritzenpumpen appliziert werden. Auch hier gibt es mehrere Möglichkeiten. Entweder indem man an der Spritzenpumpe die Förderrate einstellt oder per TCI. Auch hier gilt für eine Sedation, dass die Dosierung gemäss Klinik eintitriert werden muss.

Wird Propofol zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie per Spritzenpumpe verabreicht, ist ein gängiges Schema die 10-8-6 Regel: Die ersten 10 Minuten werden 10 mg/kg KG pro Stunde infundiert, die nächsten 10 Minuten 8 mg/kg KG pro Stunde und die restliche Zeit der Allgemeinanästhesie 6 mg/kg KG pro Stunde. Mit diesem Dosierungsschema wird die unterschiedlich rasche Aufstättigung der unterschiedlich durchbluteten Kompartimente berücksichtigt. Die Anästhesietiefe sollte klinisch oder gegebenenfalls apparativ überwacht werden. Im USB wird der Bispektral Index zur Überwachung der Anästhesietiefe eingesetzt. Ist die Anästhesie tiefer als erwünscht, sollte die Propofol-Förderrate gesenkt und bei zu flacher Anästhesie erhöht werden.

Die Applikation per TCI erfolgt nach unterschiedlichen Modellen. Im USB wird die Applikation nach dem Schnider-Modell berechnet. Hierzu benötigt die TCI-Recheneinheit Geschlecht, Alter, Gewicht und Grösse des Patienten. Die TCI-Pumpe stellt dann automatisch anhand der gewählten Zielkonzentration im Gehirn die Förderrate ein. Als Richtwert empfiehlt sich 2 µg/ml. Auch diese Konzentration sollte

individuell angepasst und optimalerweise BIS-assistiert gesteuert werden. Bei klinischen Zeichen von zu flacher Anästhesie oder BIS-Anstieg sollte situationsangepasst – das heisst, wenn kein Schmerzreiz der Auslöser ist – die Zielkonzentration erhöht werden. Im USB im Operationsbereich Osten erfolgt die Anpassung nach Erfahrung der Anästhesiefachperson, im Operationsbereich Westen nach einem Schema. Das Schema zur Anpassung der Propofoldosierung befindet sich im Anhang.

5 Schlussteil

5.1 Fazit

Propofol wirkt am GABA_A-Rezeptor und macht ihn für Chlorid-Ionen vermehrt durchlässig. Propofol ist ein kurz wirksames und gut steuerbares Medikament, das gefährliche Nebenwirkungen hat. Wichtigste Nebenwirkungen sind respiratorische Depression bis hin zu Apnoe, sowie Kreislaufdepression. Für Patienten wird der Injektionsschmerz als starke Nebenwirkung empfunden. Bei der Anwendung von Propofol sollten Sicherheitsmassnahmen wie Herz-Kreislaufmonitoring, Pulsoxymetrie sowie Kapnometrie angewandt werden, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Propofol sollte zielorientiert angewandt werden: d.h. für eine Sedation wird eine andere Dosierung benötigt als für eine Allgemeinanästhesie, ebenso sollte die Dosierung individuell angepasst werden. Es gibt derzeit kein klinisch gebräuchliches Monitoring für die Propofolkonzentration im Körper, lediglich Berechnungsmodelle, was die adäquate Dosierung erschwert

5.2 Ausblick in die Zukunft

Gemäss Thiel und Roewer (2009) wird für Propofol an der Herstellung von Nanoemulsionen und wasserlöslichen Pro-Drugs geforscht. Damit wäre der Gebrauch von Fetten als Lösungsmittel hinfällig und die Gefahr einer Septikämie wesentlich geringer. Zudem solle die Injektion weniger schmerzen und das Risiko bezüglich Allergien kleiner sein (Sudo et al., 2010). Allerdings sehe ich die Verwendung von Nanoemulsionen kritisch, da erst langfristig abzuschätzen ist, ob

und wie kanzerogen diese Substanzen sind. Zudem muss erforscht werden, wie diese Substanzen abgebaut werden und ob ein Umweltrisiko besteht.

Meiner Ansicht nach wird Propofol in Zukunft über die Ausatemluft monitorisiert werden. Ob TCI sich als Applikationsform der Zukunft durchsetzen kann ist fraglich.

Einerseits kosten TCI-Pumpen mehr als herkömmliche Spritzenpumpen.

Andererseits wurde kein Vorteil gegenüber manuell kontrollierter Infusionsdosierung nachgewiesen (Leslie, Clavisi & Hargrove, 2008; Li, Xu, Wang, Zhang & Guo. 2011).

5.3 Persönliches Lernen

Rückblickend kann ich sagen, ich habe mein Ziel erreicht, für Propofol und dessen Anwendung ein grösseres Verständnis zu erlangen. Die bearbeiteten Thematiken sind sehr gross und ich musste feststellen, dass jede Fragestellung für sich ausreichend wäre, um den Rahmen einer Diplomarbeit zum diplomierten Experten in Anästhesiepflege NDS zu sprengen. Bei der Bearbeitung der Fragen gab es immer Aspekte, die mir interessant erschienen, ich jedoch nicht in der Diplomarbeit bearbeitet habe. Zu nennen wären zum Beispiel wie es zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen nach Propofolgabe kommt oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten – z.B. Silexan (Handelsname Lasea®). Auch pharmakokinetische Modelle und den Einsatz der TCI habe ich eher gestreift als mich mit ihnen vertieft auseinandergesetzt. Was mich erstaunt hat war, dass TCI keinen relevanten Vorteil gegenüber manuell kontrollierter Infusion bietet (Leslie, Clavisi & Hargrove, 2008; Li, Xu, Wang, Zhang & Guo. 2011).

Dennoch habe ich ein gewisses Verständnis für die Verteilung von Medikamenten im Körper erhalten und kann es auf andere Situationen übertragen. So verstehe ich jetzt beispielsweise, warum volatile Anästhetika initial schnell abfluten, dann aber relativ lange der gleiche endtidale volumenprozentuale Anästhetikum-Anteil ausgeatmet wird.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Arbeit selbständig durchgeführt, keine anderen als die angegebenen Quellen, Hilfsmittel oder Hilfspersonen beigezogen und keine fremdem Texte als eigene ausgegeben habe. Alle Textstellen in der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäss aus Quellen entnommen wurden, habe ich als solche gekennzeichnet.

Danksagung

Ich möchte an erster Stelle meiner Frau Claudine Blum danken. Sie hat mich in der Zeit, in der ich quasi jedes Wochenende im Büro war um die Diplomarbeit zu schreiben, stets unterstützt.

Mein Dank gilt auch meinem Mentor Matthias Klimkait, der meine Diplomarbeit konstruktiv kritisiert hat und anregende Vorschläge gemacht hat.

Des Weiteren danke ich Dr. Oliver Bandschapp, der meine Diplomarbeit auf fachliche Korrektheit betreffend Propofol durchgelesen hat und seine konstruktive Kritik.

Zudem danke ich Prof. Dr. Thierry Girard für das Zur-Verfügung-stellen des Propofol-Schemas OP-West.

Quellenverzeichnis

Arzneimittelkomendium der Schweiz (2012). *kompndium_de_firefox_photo.epub*
[Zugriff 10.06.2012 auf http://downloads.e-mediat.net/WA_SRXL.Downloader/dl.aspx?file=open/kompndium_de_firefox_photo.epub]

AstraZeneca AG (2005). *Fachinformation Disoprivan 1%2%*. Zug.

Avidan M.S., Jacobsohn E., Glick D., Burnside B.A., Zhang L., Villafranca A., Karl L., Kamal S., Torres B., O'Connor M., Evers A.S., Gradwohl S., Lin N., Palanca B.J., Mashour G.A. & BAG-RECALL Research Group. (2011). Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med.* 2011 Aug 18;365(7):591-600.

Bandschapp, O., Filitz, J., Ihmsen, H., Berset, A., Urwyler, A, Koppert, W. & Ruppen W. (2010). Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology.* 2010 Aug;113(2):421-8.

Bennett, S.N., McNeil, M.M., Bland, L.A., Arduino, M.J., Villarino, M.E., Perrotta, D.M. et al. (1995). Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med.* 1995 Jul 20;333(3):147-54.

Gupta, A., Stierer, T., Zuckerman, R., Sakima, N., Parker, S.D. & Fleisher, L.A. (2004). Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):632-41.

Hara, M., Kai, Y. & Ikemoto, Y. (1993). Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology.* 79 :781 – 788.

- Hornuss, C., Praun, S., Villinger, J., Dornauer, A., Moehnle, P., Dolch, M., Weninger, E., Chouker, A., Feil, C., Briegel, J., Thiel, M. & Schelling, G. (2007). Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):665-74.
- Inauen, W. Külling, D. Heuss, L.T. & Bauernfeind, P. (2011). *Propofol sedation in der gastrointestinalen Endoskopie – eine Schweizer Erfolgsgeschichte*. *SchweizMedForum* 2011;(51-52):961-962.
- Larsen, R. (2010). *Anästhesie*. München: Urban & Fischer. 9. Auflage.
- Leslie, K., Clavisi, O. & Hargrove, J. (2008). Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006059.
- Li, M., Xu, C.Y., Wang, X.D., Zhang, L.P. & Guo, X.Y. (2011). A comparison of target controlled versus manually controlled infusion of propofol in elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011 Mar 8;91(9):600-3.
- Li, M., Mei, W., Wang, P., Yu, Y., Qian, W., Zhang, Z.G. & Tian, Y.K. (2012). Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Mar;56(3):368-75. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02603.x. Epub 2011 Dec 23.
- Muller, A.E., Huisman, I., Roos, P.J., Rietveld, A.P., Klein, J., Harbers, J.B., Dorresteyn, J.J., van Steenberghe, J.E. & Vos, M.C. (2010). Outbreak of severe sepsis due to contaminated propofol: lessons to learn. *J Hosp Infect*. 2010 Nov;76(3):225-30. Epub 2010 Aug 9.
- Oztekin, I., Gökdoğan, S., Oztekin, D.S., Işsever, H., Göksel, O. & Canik, S. (2007). Effects of propofol and midazolam on lipids, glucose, and plasma osmolality during and in the early postoperative period following coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Yakugaku Zasshi*. 2007 Jan;127(1):173-82.

Radovanovic D. & Radovanovic Z. (2011). Awareness during general anaesthesia-- implications of explicit intraoperative recall. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1085-9.

Stevanovic P.D., Petrova G., Miljkovic B., Scepanovic R., Perunovic R., Stojanovic D. & Dobrasinovic J. (2008). Low fresh gas flow balanced anesthesia versus target controlled intravenous infusion anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a cost-minimization analysis. *Clin Ther.* 2008 Sep;30(9):1714-25.

Scanlon, P. Carey, M. Power, M. & Kirby F. (1993). Patient response to laryngeal mask insertion after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone. *Can J Anaesth.* 1993;40(9):816-8.

Smith, H., Sinson, G. & Varelas, P., (2009). Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):166-72. Epub 2008 Dec 3.

Sudo R.T., Bonfá L., Trachez M.M., Debom R., Rizzi M.D. & Zapata-Sudo G. (2010). Anesthetic profile of a non-lipid propofol nanoemulsion. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010 Sep-Oct;60(5):475-83.

Thiel, H.& Roewer, N. (2009). *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Stuttgart: Thieme. 2. Auflage.

Vasile, B., Rasulo, F., Candiani, A. & Latronico, N. (2003). The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1417-25. Epub 2003 Aug 6.

Wikipedia. Posttraumatische Belastungsstörung. [Zugriff 07.07.2012 auf http://de.wikipedia.org/wiki/Posttraumatisches_Belastungssyndrom]

Xhale. Xsensor Pro. [Zugriff 08.07.2012 auf <http://www.xhale.com/xsensorpro/ClinicalUseOverview.asp>]

Abkürzungsverzeichnis

CBF	cerebellärer Blutfluss
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HZV	Herz-Zeit-Volumen
iv	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mcg	Mikrogramm
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
TCI	target controlled Infusion
USB	Universitätsspital Basel
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Anhang

TCI - Target Controlled Infusion

Definition

Applikationsart für intravenöse Anästhetika, bei der die Infusionsrate anhand eines theoretischen pharmakokinetischen Modells so gesteuert wird, dass die vom Anwender gewünschte Wirkortkonzentration erreicht wird.

Material

- Venflon (ideal > 206), Diskofix, 3-Wegehahn, i.v. Set Codan-Verbinder („4er Schwänzli“), Rückschlagventil zur Grundinfusion
- Falls ZVK in situ, TCI über ZVK
- Standardmedikamente für AA
- 50 ml Spritzen Propofol 1%
- 50 ml Spritze Ultiva (20 ug/ml)
- Programmierung der TCI-Pumpen gemäss Kurzanleitung (separat)
- Konnektion des gefüllten „4er Schwänzli“ bzw. Öffnen des entsprechenden 3-Wegehahns erst nach abgeschlossener Pumpeneinstellung



Verbindung für Propofol und Ultiva mittels 4er Schwänzli

Monitoring

- Standardmonitoring, BIS
- cave: Venflon/ Infusionsarm muss stets einsehbar sein!

TCI - Target Controlled Infusion

Einleitung

- Installation siehe oben
- Anschliessen der TCI-Leitungen erst nach Pumpenprogrammierung (Grösse Alter, Gewicht, Geschlecht)
- Präoxygenation
- Fentanylgabe, ($\sim 1\text{-}3\text{ }\mu\text{g/kg KG}$)
- START der TCI-Pumpen >>> fortlaufendes Signal des grünen Leuchtstreifens

Patientenalter	Ce Ultiva ^{Einleitung}
Jugendliche	3 - 4 ng/ml
Erwachsene	
Ältere (> 65 LJ)	



nach
Intubation/ LAMA:
Pause Ultiva-TCI

Patientenalter	Ce Propofol ^{Einleitung}
Jugendliche	6 - 8 $\mu\text{g/ml}$
Erwachsene	4 - 8 $\mu\text{g/ml}$
Ältere (> 65 LJ)	1.5 - 2 $\mu\text{g/ml}$ → <u>cave</u> : Steigerung erst, nachdem C_{etProp} erreicht ist (Eintitrieren)

- LAMA/ Relaxation und ITN
- Anschliessend
 - C_{Propofol} auf Erhaltungsdosis
 - Pause Ultiva-TCI bis zum OP-Beginn

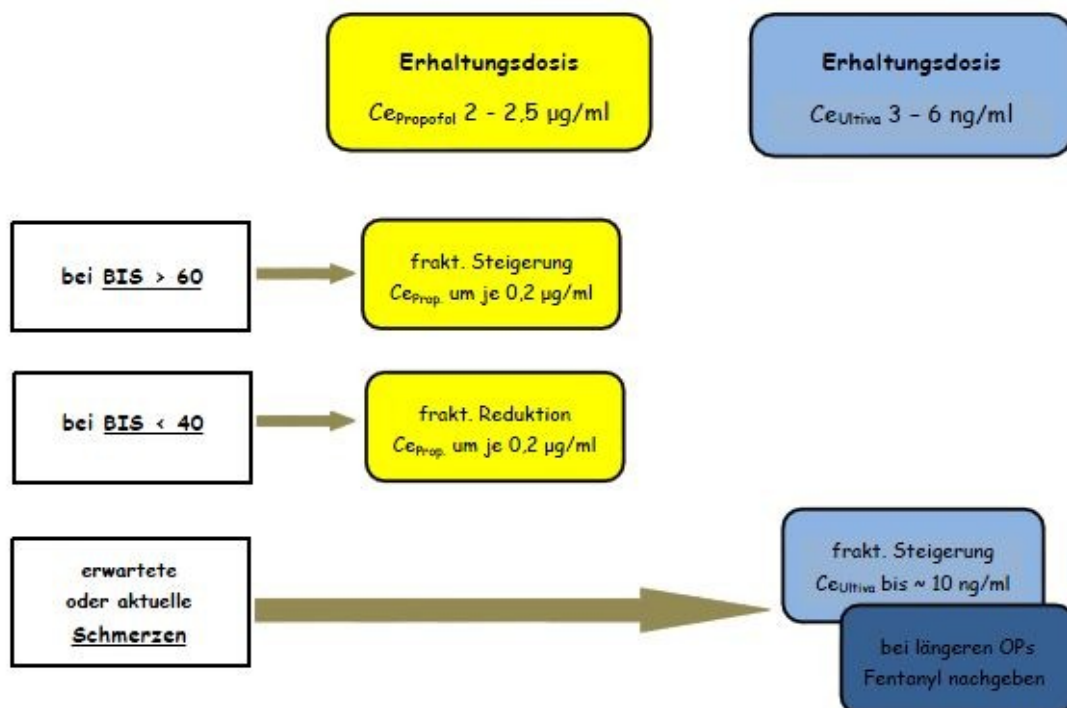
TCI - Target Controlled Infusion

Intraoperativ

Prinzip:

- 1.) Bei BIS-Anstieg u/o klin. Zeichen der Wachheit → Anästhesie vertiefen (Propofol)
- 2.) Bei schmerzbedingten KL-Reaktionen resp. erwartetem Schmerzreiz → Analgesie steigern (Ultiva)

CAVE: Anpassung, über Steigerung der Zielkonzentration. Dies bewirkt bei der Pumpe eine Bolus Gabe.



Spritzenwechsel: STOPP drücken, Alarm unterdrücken, Spitze wechseln, START drücken

cave: >>> fortlaufendes Signal des grünen Leuchtstreifens muss erscheinen

TCI - Target Controlled Infusion

Ausleitung/ Extubation

- Neuromuskuläre Erholung sicherstellen.

- Beim Wundverschluss:

1. Propofol-Reduktion um 70 - 80%

Beispiel:

intraop. c_{Propofol}	Reduktion um 70 - 80%
2 $\mu\text{g/ml}$	0,4 - 0,6 $\mu\text{g/ml}$
2,5 $\mu\text{g/ml}$	0,5 - 0,75 $\mu\text{g/ml}$
2,7 $\mu\text{g/ml}$	0,54 - 0,81 $\mu\text{g/ml}$
3 $\mu\text{g/ml}$	0,6 - 0,9 $\mu\text{g/ml}$

2. wichtig: gleichzeitige Steigerung Ultiva-TCI bis $\sim 10 \text{ ng/ml}$

- Beim letzten Hautstich: Propofol-TCI stoppen

- Sobald Verband vollständig ist, Magensonde ziehen, Mund absaugen und Ultiva-TCI stoppen

- Verbinder (4er Schwänzli) entfernen, Diskofix mit Grundinfusion spülen

- Patient ansprechen, beim Augen öffnen, Respi auf Modus manuell/spontan stellen,
nach 3 suffizienten Atemzügen Extubation

- Initial Maske mit Sauerstoff vorhalten

cave: Pat. weiterhin zum Atmen auffordern (Ultiva-Restwirkung: Apnoe-Gefahr)