

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung

Propofol gehört zu den kurz wirkenden intravenösen Anästhetika und führt bei par-enteraler Applikation rasch zum Bewusstseinsverlust, der bei üblicher Dosierung etwa vier bis acht Minuten anhält. Für eine erwünschte längerfristige Sedierung kann Propofol per Dauerinfusion gegeben werden. Wegen seiner rasch einsetzenden Wirkung, guten Sedierung und Verträglichkeit ist Propofol ein geschätztes und häufig angewandtes Anästhetikum und Sedativum. In der Vergangenheit hat die AkdÄ aber auch bereits mehrfach auf mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Propofol hingewiesen. So können beim Abklingen der Wirkung unangenehme Träume auch mit lebhaften, zum Teil sexuellen Fantasien („bad trips“) auftreten (1). Weiterhin kann es bis zu sechs Stunden nach Anwendung von Propofol zum Auftreten von Krampfanfällen kommen (2). Zuletzt wurde über einen Fall eines reversiblen Mutismus nach Propofol berichtet (3).

In einer neueren Veröffentlichung wurde bei 21 Kindern und 14 Erwachsenen das **Propofol-Infusionssyndrom**, teilweise mit tödlichen Ausgängen, beschrieben (4). Wesentliche Merkmale dieser schweren unerwünschten Wirkung von Propofol sind eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Nierenversagen und Herzversagen. Die Todesfälle traten insbesondere dann auf, wenn ein schweres Krankheitsbild, häufig auch Kopfverletzungen, vorlagen und Dosen über 5 mg/kg/Std. über eine längere Dauer (> 48 Std.) verabreicht wurden. Dadurch kommt es aufgrund der langsamen terminalen Elimination von Propofol ( $t_{1/2}$ : bis zu 7 Std. in der  $\gamma$ -Eliminationsphase) zu einer massiven Kumulation des Wirkstoffes. Katecholamine und Corticosteroide können sich als Triggerfaktoren auswirken. Bei Kindern wurde das Propofol-Infusionssyndrom zumeist bei Patienten mit Atemwegsinfektionen beobachtet, die Propofol in höheren Dosierungen als zur Sedierung von Erwachsenen im Rahmen der Intensivbehandlung empfohlen erhielten. Auf die Pathogenese dieser schweren UAW wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen (7).

Dem deutschen UAW-Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und des Bundesinstituts für

Arzneimittel und Medizinprodukte) gingen innerhalb weniger Monate vier Berichte schwerwiegender Nebenwirkungen mit Rhabdomyolyse und Nierenversagen nach Anwendung von Propofol zu, wobei in drei Fällen der Ausgang tödlich war (5). Bei diesen Patienten lagen entweder schwerwiegende Krankheiten vor, weshalb sie Propofol-Infusionen zur Sedierung im Rahmen einer Intensivtherapie erhielten, oder es wurden höhere Dosen über längere Dauer angewendet. Nach einer ersten Mitteilung im Rahmen eines Newsletters (5) wurden der AkdÄ weitere Verdachtsfälle gemeldet. In einigen Fällen kam es bei Patienten, die wegen einer Hyperlipidämie mit einem Statin behandelt wurden und die wegen eines kardiochirurgischen Eingriffes Propofol erhalten hatten, zu einer Rhabdomyolyse.

Cannon et al. (6) berichteten über den Todesfall eines 13-jährigen Mädchens, bei dem nach viertägiger Infusion von 6,0 mg/kg/Std. eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse und ein Herz-Kreislaufversagen auftrat. Dabei fiel auf, dass die Azidose therapierefraktär war und eine erhebliche QRS-Deformierung im EKG auch nach Absetzen der Propofol-Infusion weiterbestand. Der Pathomechanismus könnte in einer zu geringen Energieproduktion im Herz- und Skelettmuskel bei hohem Energieverbrauch durch Störung der Fettsäureoxidation in den Mitochondrien bestehen.

Propofol ist zugelassen als kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Kindern (ab 1 Monat) und Erwachsenen, zur Sedierung von Erwachsenen bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sowie nur bei Erwachsenen ab 17 Jahren zur Sedierung von beatmeten Patienten im Rahmen der Intensivbehandlung.

Aufgrund der vorliegenden Meldungen, die auch Off-label-Anwendungen einschließen, scheint das Propofol-Infusionssyndrom bei beatmeten Patienten vorzukommen, die im Rahmen der Intensivbehandlung sediert werden. Es handelt sich in der Regel hierbei um schwer kranke Patienten, die über längere Zeit sediert werden müssen. Durch die Gabe von Katecholaminen und Corticosteroiden kann evtl. eine Dosiserhöhung von Propofol notwendig werden. Zudem ist bei der bei diesen Patienten nicht untypischen Anwendung einer Vielzahl von Arzneimitteln auch mit In-

teraktionen zu rechnen. Propofol besitzt pharmakokinetische Eigenschaften (starke Lipophilie, hohe Proteinbindung von 98 Prozent, hohes scheinbares Verteilungsvolumen von bis zu 1 500 l), die unter Dauergabe auf eine potenzielle Kumulation in proteinreichen Geweben hinweisen.

**Propofol ist somit eine Substanz, die besonders bei der längerfristigen Sedierung von schwer kranken Patienten oder bei Gabe von hohen Gesamtdosen nur mit Vorsicht und kontrolliert eingesetzt werden sollte.**

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind besonders zu beachten:

- Propofol ist zur Allgemeinanästhesie bei Kindern ab 1 Monat zur Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung zugelassen. Es darf jedoch nicht bei Patienten im Alter von 16 Jahren und jünger zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung angewendet werden.

- Wegen der besonderen Gefährdungssituation darf Propofol nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden.

- Wegen der Schwierigkeit der genauen Dosisstratifikation sollte bei Kindern von 1 Monat bis 3 Jahren die Anwendung einer 1%igen Propofol-Emulsion in Betracht gezogen werden.

- Bei Erwachsenen sollte zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Dosis von 4 mg/kg/Std. nicht überschritten werden. Die Anwendungsdauer beträgt maximal sieben Tage. Eine Dosisverminderung sollte erwogen werden. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter wird empfohlen.

- Vor Gebrauch sollten die Ampullen bzw. Durchstechflaschen gut geschüttelt werden, um Konzentrationsunterschiede durch Phasentrennung der Emulsion zu verhindern.

- Alternativen zur Propofol-Sedierungsbehandlung (injizierbare Benzodiazepine wie z. B. Midazolam) sind zu bedenken.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz abrufen.



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit5004](http://www.aerzteblatt.de/lit5004) abrufbar ist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1/Wegelystraße, 10623 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: -5 55, E-Mail: [info@akdae.de](mailto:info@akdae.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

**Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen  
nach Propofol-Infusionen zur Sedierung****Literatur**

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Sexuelle Phantasien bei kurzen Eingriffen unter Narkose. Dtsch Arztebl 1998; 95: 691 [Heft 12].
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Verzögert auftretende Krampfanfälle nach Propofol – Vorsicht besonders beim ambulanten Operieren! Dtsch Arztebl 1994; 91: 666 [Heft 10].
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Mutismus nach Propofol. Dtsch Arztebl 2004; 101: 1279 [Heft 18].
4. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003; 29: 1417–1425.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Newsletter 2003-038 vom 16. 10. 2003: Schwere Rhabdomyolysen nach Propofol.
6. Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA: Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. J Neurosurg 2001; 95 (6): 1053–1056.
7. Motsch J, Roggenbach J: Propofol-Infusionssyndrom. Anaesthesist 2004; 53: 1009–1024.