

Propofol-Emulsion mit antimikrobiellem Additiv – jetzt auch in Deutschland

Schon im ersten Jahr nach der Markteinführung von Propofol (Diprivan®) in den USA, die 1989 für die Indikation "Narkoseeinleitung- und aufrechterhaltung" erfolgte, gingen dem Hersteller (damals ICI, später Zeneca Ltd, London, und heute AstraZeneca) Berichte über einen zeitlichen Zusammenhang der Anwendung von Diprivan® und dem Auftreten von Infektionen zu. Postoperative Infektionen sind nicht selten, es wurden aber ungewöhnlich viele als Cluster gemeldet (Häufung in einem bestimmten Zeitraum nach Eingriffen in einem bestimmten OP), wobei Patienten betroffen waren, bei denen eine postoperative Infektion eher unwahrscheinlich war (z. B. nach einem kleinen orthopädischen Eingriff). Daher wurden Überlegungen hinsichtlich eines potentiell ursächlichen Faktors angestellt.

Eine genauere Untersuchung der Fälle ergab, daß im Widerspruch zu den Herstellerangaben auf verschiedene Weise gegen den Grundsatz der streng aseptischen Handhabung verstoßen worden war. Beispielsweise wurde die Propofol-Emulsion nach dem Öffnen des Behältnisses gelagert und für mehrere Patienten verwendet. Da alle untersuchten Chargen in ungeöffnetem Zustand nachweislich steril gewesen waren, lag nahe, daß die Infektionen aus Kontaminationen resultierten, die nach dem Öffnen der Behältnisse erfolgten. Bekanntlich können Mikroorganismen in Lipidemulsionen gut gedeihen, und in einigen Fällen fand sich tatsächlich im Blut der infizierten Patienten derselbe Erreger wie in der Restmenge der verabreichten Propofol-Emulsion, was für eine Vermehrung des zugeführten Keims während der Lagerung spricht (1-8).

Der Hersteller änderte daraufhin die Hinweise und betonte noch stärker als bisher die Notwendigkeit der streng aseptischen Handhabung. Dies schließt den unverzüglichen Gebrauch nach dem Öffnen, die einmalige Anwendung des Inhalts einer Flasche bzw. einer Ampulle bei nur einem Patienten sowie bei der Anwendung zur Sedierung eine maximale Dauer der Infusion aus einem Infusionssystem von 12 h ein. Diese Änderungen waren begleitet von einer Briefaktion, die sich an das medizinische Fachpersonal richtete (1990 und 1991), einer groß angelegten Aufklärungskampagne und der Erarbeitung von Richtlinien, die von der Anesthesia Patient Safety Foundation veröffentlicht wurden (9-10).

Die Centers for Disease Control (CDC), die die Berichte über Infektionen im Zeitraum zwischen 1990 und 1993 auswerteten, kamen zu ähnlichen Schlußfolgerungen und empfahlen entsprechende Präventivmaßnahmen (2).

Zwar spricht einiges dafür, daß durch das beschriebene Vorgehen die Häufigkeit von Anwendungsfehlern und Infektionen verringert wurde, das Problem war damit aber noch nicht vollständig beseitigt. In Zusammenarbeit mit der Food and Drug Administration (FDA) suchte der Hersteller daher nach einer dauerhaften Lösung des Problems, z. B. durch Änderung der Formulierung. Dieses Vorgehen erforderte aber eine aufwendige Suche nach dem am besten geeigneten Zusatzstoff.

Von einem solchen Zusatzstoff war zu verlangen, daß er das Wachstum von Mikroorganismen hemmt oder unterdrückt, aber weder die klinische Verträglichkeit noch die Wirksamkeit oder die Stabilität der Emulsion beeinträchtigt. Die FDA akzeptierte, daß der Zusatzstoff das Wachstum häufig vorkommender Mikroorganismen so verzögern sollte, daß nach extrinsischer Kontamination die Titerzunahme innerhalb von 24 h nicht mehr als das Zehnfache beträgt. Dies entspräche dem mikrobiellen Wachstumspotential einer Nichtlipid-Infusion.

Eine Reihe möglicher Zusatzstoffe kam aufgrund unterschiedlicher Faktoren nicht in Frage, z. B. wegen Toxizität (u.a. Benzylalkohol oder Phenylquecksilberniträt), unerwünschter Wirkungen auf die Emulsionsstabilität oder unzureichender antimikrobieller Wirkung beim erforderlichen pH (z. B. Natriummetabisulfit). Dinatriumedetat (Na₂EDTA) erfüllte die vorab definierten Kriterien. Der geforderte antimikrobielle Schutz der Diprivan®-Formulierung ließ sich durch die extrem niedrige Konzentrationen von 0,005 Gew.-% erzielen (11).

Ein klinisches Prüfprogramm bestätigte, daß der Zusatz von 0,005 Gew.-% Dinatriumedetat keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder die Pharmakokinetik von Diprivan® hat (12). Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden keine klinisch relevanten Effekte auf die Calcium- oder Magnesiumhomöostase beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil der modifizierten Formulierung unterscheidet sich nicht von dem der

ursprünglichen Formulierung. In einer einzigen Studie wurde eine im Vergleich zu einem Standard-Sedativum erhöhte Zinkexkretion im Urin von Intensivpflege-Patienten beobachtet, die die modifizierte Formulierung zur Langzeitsedierung erhielten (13). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist zwar unklar, vorsichtshalber wurde aber in die Fachinformation die Empfehlung eingefügt, bei der Langzeitinfusion insbesondere bei prädisponierten Patienten (z.B. bei Verbrennungen, Diarrhöe oder schwerer Sepsis) eine ergänzende Gabe von Zink in Betracht zu ziehen.

Inzwischen umfaßt die vierjährige klinische Erfahrung mit der modifizierten Formulierung in den USA die Anwendung bei mehr als 50 Millionen Patienten (bei ca. 15 % erfolgte eine langfristige Exposition zur Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin). Es gab keine neuartigen unerwünschten Reaktionen, was dafür spricht, daß die Verträglichkeit durch den Zusatz von Dinatriumedetat nicht beeinträchtigt wurde. Regelmäßige Auswertungen ergaben, daß die Anzahl berichteter Infektionen äußerst niedrig ist. In keinem Fall konnte ein kausaler Zusammenhang mit der modifizierten Diprivan®-Formulierung gefunden werden. Aufgrund dieser positiven Erfahrungen gestattet die FDA inzwischen nur noch Propofolzubereitungen mit antimikrobiellem Additiv. Der Hersteller AstraZeneca hat nun mit einer weltweiten Standardisierung begonnen, so daß die neue Formulierung bereits ab Oktober in Deutschland verfügbar sein wird (Disoprivan®1% und 2%).

S. Shafer, Stanford University California, stellte jüngst das überraschende Ergebnis einer retrospektiven Analyse vier randomisierter klinischer Studien vor, in denen die EDTA-haltige Formulierung mit der ursprünglichen verglichen wurde: Die Mortalität postoperativer Intensivpatienten, die zur Sedierung die neuen Formulierung erhielten, war geringer als die in den Vergleichsgruppen, in denen die alte Formulierung verwendet wurde (14). Trotz der statistischen Signifikanz dieses Resultates bedarf es einer sorgfältigen Überprüfung in weiteren Studien mit speziell darauf ausgerichtetem Design.

B. Dümde, Berlin

Literatur

1. *Veber B, Gachot B, Bedos JP, Wolff M*: Severe sepsis after intravenous injection of contaminated propofol. *Anesthesiology* 80 (1994) 712-713
2. *Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, Burwen DR, Welbel SF, Pegues DA, Stroud L et al.*: Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *New England Journal of Medicine* 333 (1995) 147-154
3. *McHugh GJ, Roper GM*: Propofol emulsion and bacterial contamination. *Canadian Journal of Anaesthesia* 42 (1995) 801-804
4. *Magee L, Godsiff L, Matthews I, Farrington M, Park GR*: Anaesthetic drugs and bacterial contamination. *European Journal of Anaesthesiology* 12 Suppl 12 (1995) 41-43
5. *Bach A, Motsch J*: Infectious risks associated with the use of propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 40 (1996) 1189-1196
6. *Graystone S, Wells MF, Farrell DJ*: Do Intensive Care Drug Infusions Support Microbial Growth? *Anaesthesia and Intensive Care* 25 (1997) 640-642
7. *Veber B*: Manipulation des agents anesthésiques et des seringues. *Recommandations et argumentations. Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 17 (1998) 1253-1256
8. *Soong WAL*: Bacterial Contamination of Propofol in the Operating Theatre. *Anaesthesia and Intensive Care* 27 (1999) 493-496
9. *Patterson JS, Hopkins KJ, Albanese R*: Propofol handling techniques. *Acta Anaesthesiologica Scand* 35 (1991) 370
10. *Douglas E, Berry A, Jarvis WR, Pierce EC*: Brochure and wall poster developed to explain the proper use of aseptic technique with propofol. *Anesthesiology News* 21 (1995) 87-89
11. *Hart-B*: 'Diprivan': a change of formulation. *European Journal of Anaesthesiology* 17 (2000) 71 - 73
12. *Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ*: The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* 88 (1998) 1170-1182
13. *Higgins TL, Murray MJ, Kett DH, Fulda GJ, Kramer KM, Gelmont DM, Dedhia HV, Levy H, Zaloga GP, Thompson K*: Trace metal elimination during continuous sedation with propofol containing EDTA in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 27 (1999) Suppl A131 Abs 368
14. *Shafer S, Eichhorn J, Washington C, Levy J*: 'Diprivan': Why change a winning formula? AstraZeneca sponsored symposium, 12th World Congress of Anaesthesiologists, Montréal 2000.