

Diprivan®-EDTA in Kürze weltweit verfügbar

Modifizierte Propofol-Formulierung erhält weitere Zulassungen

Die modifizierte Formulierung von Diprivan® (Propofol), dem weltweit meistverkauften Anästhetikum, wurde kürzlich in Australien, Italien, Neuseeland, Nicaragua, den Niederlanden, Portugal, Schweden und der Schweiz zugelassen. Damit ist die mit einem antimikrobiellen Additiv ergänzte Formulierung der Substanz nun in 25 Ländern zugelassen.

Die neue Formulierung wurde angesichts des hohen mikrobiellen Wachstumspotentials der zugrundeliegenden Lipidemulsion zum Schutz vor den Folgen einer versehentlichen Kontamination des Produktes entwickelt. Dadurch wird das Risiko einer postoperativ auftretenden Infektion und Fieber verringert.

Hintergrund der weltweiten Umstellung ist die Entwicklung in den USA. Obwohl dort schon zwei Jahre nach der Markteinführung im Jahr 1989 Hinweise zur streng aseptischen Handhabung in die Produktinformation aufgenommen wurden (sofortige Verwendung nach dem Öffnen der Ampulle oder Flasche, einmaliger Gebrauch bei nur einem Patienten, maximal 12 Stunden Infusionsdauer aus einem Infusionssystem), gab es immer wieder Berichte über Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Propofol-Anwendung standen. Zudem wurden ungewöhnlich viele zeitliche und lokale Häufungen dieser Infektionen beobachtet. Die Untersuchung dieser Fälle legte nahe, daß dabei die Anwendungshinweise für das Präparat nicht befolgt worden waren. Nachdem Aufklärungskampagnen nur kurzfristig erfolgreich waren, traf der Hersteller mit der FDA (Food and Drug Administration) eine Vereinbarung zur Entwicklung einer modifizierten Formulierung mit einem antimikrobiell wirksamen Additiv, um eine effektive Lösung dieses Problems zu gewährleisten.

EDTA-Zusatz verändert weder Wirksamkeit noch Pharmakokinetik

Nach aufwendigen Testreihen erwies sich unter den geprüften Substanzen, die in vitro eine deutliche Wachstumsretardierung von Mikroorganismen bewirken, der Zusatz von 0,005% Dinatriumethylenediaminetetraacetat (Na₂EDTA) als optimal. Die klinischen Studien, die mit der EDTA-haltigen Formulierung durchgeführt worden sind, zeigen, daß im Vergleich

zum ursprünglichen Präparat weder die pharmakokinetischen Eigenschaften noch die allgemeinen Nebenwirkungen oder die klinische Wirksamkeit verändert wurden.

USA: Zulassung nur für Propofol-Zubereitungen mit antimikrobiellem Additiv

In den vier Jahren der klinischen Anwendung von Diprivan®-EDTA seit seiner Zulassung in den USA wurde kein Fall einer nosokomialen Infektion berichtet, die sich auf eine mikrobielle Kontamination des Produktes zurückführen ließ. Dies nahm die FDA zum Anlaß, nur noch Propofol-Zubereitungen mit einem antimikrobiell wirksamen Additiv die Zulassung zu erteilen.

In Deutschland ist bereits im Oktober mit der Umstellung auf die neue Propofol-Formulierung (Disoprivan®) begonnen worden, welche lediglich durch eine ungleiche Bevorratung einzelner Darreichungsformen verzögert wurde.

Hinweise auf erhöhte Überlebensrate mit EDTA-Propofol

Während des 12th World Congress of Anaesthesiologists in Montréal, Kanada, stellte *Steven Shafer*, Stanford University California, die Ergebnisse einer retrospektiv durchgeführten Analyse zur Überlebensrate der propofolsedierten Intensivpatienten vor, die in das klinische Prüfprogramm zur neuen Formulierung eingeschlossen waren. Diese ergab, daß bei Anwendung von Diprivan®-EDTA als Sedativum im Vergleich zum ursprünglichen Präparat die Überlebensrate der zuvor einem chirurgischen Eingriff unterzogenen Intensiv-Patienten erhöht war: So war in einer Studie am 28. postoperativen Tag lediglich einer von insgesamt 59 mit Diprivan®-EDTA behandelten Patienten gegenüber elf von 63 mit dem ursprünglichen Präparat behandelten Patienten verstorben. Das Ergebnis ist statistisch äußerst signifikant ($p = 0,004$), daher soll dieser völlig unerwartete Effekt nun in einer prospektiven multizentrischen klinischen Studie validiert werden, an der auch deutsche Universitätskliniken beteiligt sind.