

Sichere Methoden zur Prävention des propofolinduzierten Injektionsschmerzes

Diplomarbeit zur diplomierten Expertin
Anästhesiepflege NDS HF



Autorin: Anita Truttmann

Mentorin: Sibylle Bracher

Bildungsanbieter: XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz

Abgabe: August 2019

Kurs: NDS 18F A

Abstract

Propofol ist ein häufig eingesetztes Injektionsanästhetikum, das bei rund 30 - 60% der Patientinnen und Patienten Schmerzen während der Injektion verursacht (Bushuven & Heise, 2013b). Dies beeinträchtigt den Patientenkomfort und stört den Ablauf der Anästhesieeinleitung (Kam, Abdul-Latif & McCluskey, 2004). Trotz Entwicklung einer neuen Emulsion konnte der propofolinduzierte Injektionsschmerz bisher nicht vollständig eliminiert werden (Auerswald, Pfeiffer, Behrends, Burkhardt & Olthoff, 2005; Desousa, 2016).

Die Fragestellungen dieser Diplomarbeit lauten, welche Massnahmen zur Vermeidung des propofolinduzierten Injektionsschmerzes existieren und was ihre Vorteile und Risiken sind. Ziel war es, die Massnahmen in Bezug auf ihre Wirksamkeit miteinander zu vergleichen. Dadurch haben die Leserinnen und Leser nach der Lektüre einen Leitfaden für die Praxis zur Hand, um in der individuellen Patientensituation sowohl sichere als auch effiziente Massnahmen zur Prävention des propofolinduzierten Injektionsschmerzes auszuwählen. Ein weiteres Ziel war es, die Interaktion der Propofolemulsion mit Lidocain vertieft zu untersuchen und zu diskutieren. Mittels Literaturrecherche zu den zentralen Begriffen wurden die Fragestellungen im Hauptteil beantwortet und die Zielsetzungen erarbeitet.

Durch die Verwendung von Propofol MCT/LCT sowie durch die Wahl einer Kubitalvene zur Injektion kann der Injektionsschmerz stark reduziert werden (Auerswald et al., 2005; Bushuven & Heise, 2013a; Desousa, 2016). Sind weitere Massnahmen notwendig, kann der Injektionsschmerz durch die Vorinjektion von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Alfentanil, 5-HT₃-Antagonisten oder 0.5mg/kg Lidocain mit Venenstauung über 30 – 120 Sekunden am effizientesten gelindert werden (Auerswald et al., 2005). Propofol 1% darf bis zu einem Verhältnis von 10:1 mit Lidocain 1% gemischt werden (Masaki, Tanaka & Nishikawa, 2003). Das Mischen von Propofol 2% mit Lidocain führt zur Degradation der Propofolemulsion mit unvorhersehbaren Konzentrationsänderungen und der Gefahr von Mikroembolien (Bushuven & Heise, 2013a).

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Fragestellungen	5
1.2	Zielsetzungen	5
1.3	Eingrenzung	5
1.4	Methodik	5
2	Propofol	6
2.1	Aufbau der Emulsion	6
2.2	Pharmakokinetik	7
2.3	Pharmakodynamik	7
2.4	Inkompatibilitäten und Hinweise für die Handhabung	7
3	Injektionsschmerz	9
3.1	Pathophysiologie	9
3.2	Bedeutung für die Patientinnen und Patienten	9
3.3	Interventionen zur Reduktion	10
3.3.1	Medikamentöse Prophylaxe	10
3.3.2	Mechanisch-physikalische Prophylaxe	14
3.3.3	Einfluss von Lidocain auf die Propofolemulsion	16
4	Diskussion	19
5	Schlussfolgerungen	22
6	Persönliche Reflexion	24
7	Literaturverzeichnis	26
8	Abbildungsverzeichnis	27
9	Tabellenverzeichnis	27
10	Eigenständigkeitserklärung	28
11	Danksagung	29
12	Anhang	30

1 Einleitung

Das Injektionsanästhetikum Propofol ist das am häufigsten eingesetzte Medikament in meinem Arbeitsfeld als angehende Expertin Anästhesiepflege NDS HF. Es wird täglich für die Einleitung und den Unterhalt der meisten Allgemeinanästhesien verwendet. Zudem ist es aufgrund seiner kurzen Wirkdauer und der geringen Anzahl an Nebenwirkungen ideal zur Sedierung bei Eingriffen und Untersuchungen, welche in Lokalanästhesie oder in Regionalanästhesie durchgeführt werden.

Ein unangenehmer Nebeneffekt, welcher bei einem Grossteil der Patientinnen und Patienten zu beobachten ist, ist ein brennender Schmerz im Bereich der Punktionsstelle während der Injektion. Viele Patientinnen und Patienten reagieren kurz vor dem Einschlafen mit verbalen oder nonverbalen Schmerzäusserungen auf die Propofolinjektion, wenn zuvor keine zusätzlichen Massnahmen ergriffen werden. Der Patientenkomfort wird dadurch erheblich beeinträchtigt. In der Literatur werden sowohl medikamentöse als auch mechanisch-physikalische Möglichkeiten zur Reduktion des propofolinduzierten Injektionsschmerzes beschrieben.

Eine in der Praxis häufig angewendete Methode ist die Beimischung des Lokalanästhetikums Lidocain in die Propofolperfusorspritze. Der Injektionsschmerz kann dadurch in vielen Fällen erfolgreich eliminiert oder zumindest stark reduziert werden. Gleichzeitig gibt es jedoch in der Fachliteratur klare Hinweise dafür, dass durch das Mischen der Propofolemulsion mit anderen Substanzen erhebliche Risiken für die Patientinnen und Patienten entstehen können. Trotz der häufigen Anwendung von Propofol und der grossen Erfahrung, die in meinem Team mit diesem Medikament vorhanden ist, sind diese Risiken den wenigsten bekannt. Es existiert an meinem Arbeitsort derzeit keine eindeutige Weisung, wie mit dem Problem des propofolinduzierten Injektionsschmerzes umgegangen werden soll.

Mit meiner Diplomarbeit möchte ich auf diese Problematik aufmerksam machen und die Leserinnen und Leser dazu anregen, ihre Handlungen im Praxisalltag kritisch zu hinterfragen. Diese Literaturrecherchearbeit soll Möglichkeiten aufzeigen, wie der Injektionsschmerz reduziert und somit der Patientenkomfort gewahrt werden kann, ohne dass für die Patientinnen und Patienten zusätzliche Nachteile oder sogar Gefahren entstehen. Ich möchte sowohl auf die Vorteile als auch auf die Risiken der einzelnen Methoden eingehen und sichere Alternativen aufzeigen, die einfach in den Praxisalltag zu integrieren sind.

1.1 Fragestellungen

1. Welche Möglichkeiten gibt es zur Vermeidung des propofolinduzierten Injektionsschmerzes bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Anästhesieeinleitung?
2. Welche Vorteile und Risiken ergeben sich aus den einzelnen Methoden für die Patientinnen und Patienten?

1.2 Zielsetzungen

- Im Rahmen dieser Arbeit werden verschiedene Möglichkeiten zur Vermeidung des propofolinduzierten Injektionsschmerzes aufgezeigt und mit dem Fokus auf ihre Wirksamkeit miteinander verglichen.
- Die Interaktion von Lidocain mit der Propofolemulsion wird vertieft untersucht und diskutiert.
- Die Leserinnen und Leser haben nach der Lektüre der Diplomarbeit einen Leitfaden für die Praxis zur Hand, der Möglichkeiten aufzeigt, welche gleichzeitig effizient und sicher für die Patientinnen und Patienten sind.

1.3 Eingrenzung

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Einleitung der totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Da sich der Ablauf der Anästhesieeinleitung bei Kindern anders gestaltet, wird ausschliesslich auf erwachsene Personen eingegangen. Die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Propofol sowie die Pathophysiologie des Injektionsschmerzes werden beschrieben. Die Erläuterung anderer Medikamente beschränkt sich auf ihre Wirkung in Bezug auf den propofolinduzierten Injektionsschmerz. Weitere Wirkungen werden nur am Rande erwähnt, wenn dies zur Erklärung als notwendig erachtet wird. Es werden sowohl medikamentöse als auch mechanisch-physikalische Massnahmen zur Reduktion des Injektionsschmerzes beschrieben.

1.4 Methodik

Die Fragestellungen der vorliegenden Theoriearbeit wurden mittels Literaturrecherche zu den zentralen Begriffen in den Datenbanken PubMed, CINAHL, Cochrane Library und Google Scholar beantwortet. Die verwendeten Suchwörter waren „Propofol“, „Injektion“, „injection“, „Schmerz“, „pain“, „Prävention“, „prevention“, „Kompatibilität“, „compatibility“, „Lidocain“, „lidocaine“. Ferner fand eine ergänzende Handsuche statt. Die Fachinformationen der Hersteller sind dem Arzneimittelkompendium der Schweiz entnommen. Aus den Studienergebnissen und Fachartikeln wurden Erkenntnisse und Konsequenzen für die Praxis abgeleitet. Die Fachliteratur wird durch eigene Beobachtungen aus der Praxis ergänzt. Die verwendeten Studien, Reviews und Artikel sind in Deutsch oder Englisch verfasst.

2 Propofol

Das Hypnotikum Propofol beruht auf der Wirkung der Substanz 2,6-Diisopropylphenol und ist seit seiner Einführung in Grossbritannien vor rund 30 Jahren das am häufigsten eingesetzte Injektionsanästhetikum. Als Trägerlösung wird eine gelbklare Sojaöl-Emulsion verwendet. Nicht nur in der Anästhesiologie, sondern auch in der Intensivmedizin und in anderen Fachbereichen, welche für die Durchführung von Eingriffen und Interventionen eine Sedierung benötigen, ist es im klinischen Alltag weit verbreitet (Bushuven & Heise, 2013a). Das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz führt Propofol von drei verschiedenen Herstellern auf: Propofol-Lipuro von B. Braun, Propofol MCT von Fresenius Kabi und Disoprivan der Aspen Pharma Schweiz GmbH (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Am Luzerner Kantonsspital (LUKS) wird Propofol-Lipuro von B. Braun verwendet, dessen Aufbau im nachfolgenden Kapitel 2.1 beschrieben wird.

2.1 Aufbau der Emulsion

Die Wirksubstanz 2,6-Diisopropylphenol ist in einer Öl-Wasser-Emulsion gelöst, welche aus Sojaöl, mittelkettigen Triglyceriden (MCT), Eilecithin, Glycerol, Natriumoleat und Aqua ad iniectabilia besteht (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018; Reuber, 2017). Während Eilecithin als Emulgator dient, bewirkt Glycerol die Isotonizität der Emulsion. Durch die Zugabe von Natriumhydroxid wird die Emulsion bei einem pH-Wert von 7 - 8.5 stabilisiert. Die lipophile Wirksubstanz wird an die Triglyceride im Sojaöl gebunden. Sojaöl und Eilecithin verbinden sich, wodurch Tropfen von 0.15 - 0.3 Mikrometer Durchmesser entstehen, welche im lipophilen Inneren eine hohe Konzentration von Propofol enthalten. Da die Tropfen an der hydrophilen Aussenseite negativ geladen sind, stossen sie sich gegenseitig ab und stabilisieren dadurch die Emulsion (Bushuven & Heise, 2013a). Der Aufbau der Propofolträgetropfen ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

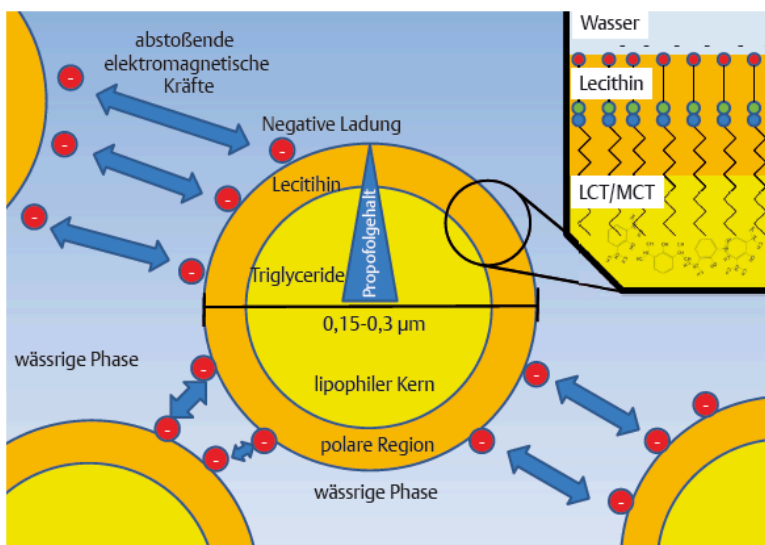


Abbildung 1. Propofolträgetropfen

2.2 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion wird das lipophile Propofol freigesetzt, indem es über die Tropfenoberfläche in die Blutbahn diffundiert. Dort wird es zu circa 97% an Plasmaproteine gebunden und mit einer α -Halbwertszeit von zwei bis vier Minuten rasch in die peripheren Körperkompartimente umverteilt. Danach wird Propofol vor allem in der Leber metabolisiert. Die inaktiven Metabolite werden mit einer β -Eliminations-Halbwertszeit von 30 - 60 min vorwiegend renal eliminiert (Bushuven & Heise, 2013a; Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018; Reuber, 2017).

2.3 Pharmakodynamik

Nach Bolusinjektion tritt die Wirkung innerhalb von ca. 30 Sekunden ein und hält fünf bis sieben Minuten an. Durch direkte und indirekte Aktivierung der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptoren, sowie durch Hemmung der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, kommt es zu Anxiolyse, Amnesie und Bewusstseinsverlust. Zudem bewirkt Propofol eine Reduktion des zerebralen Blutflusses, des intrakraniellen Drucks und der zerebralen Metabolisierungsrate. Durch die starke Reflexdämpfung werden supraglottische Atemwegshilfen und diagnostische Prozeduren, wie zum Beispiel Endoskopien, problemlos toleriert. Subhypnotische Dosen haben eine traumfördernde und euphorisierende Wirkung. Propofol führt zu einer ausgeprägten Vasodilatation und hemmt gleichzeitig den Barorezeptorreflex, wodurch die durch Propofol hervorgerufene Kreislaufdepression nur bedingt durch Reflextachykardie beantwortet werden kann. In hoher Dosierung wirkt es negativ inotrop. Propofol wirkt im Gegensatz zu volatilen Anästhetika nicht emetogen (Bushuven & Heise, 2013a).

2.4 Inkompatibilitäten und Hinweise für die Handhabung

Durch Temperaturen von $> 25^\circ$ und $< 0^\circ$ Celsius, starke pH-Änderungen und die Präsenz von bestimmten Elektrolyten, Medikamenten und Infusionslösungen kommt es zu einer Verschmelzung der Tropfen und folglich zur Degradation der Emulsion. Dadurch kann es unter anderem zu Mikroembolien und unvorhersehbaren Konzentrationsänderungen kommen (Bushuven & Heise, 2013a).

Gemäss Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (2018) darf Propofol 2% mit keiner anderen Infusions- oder Injektionslösung gemischt werden. Zur Kompatibilität von Propofol 1% mit anderen Substanzen existieren von den Herstellern unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Informationen. Alle drei Hersteller stimmen aber darin überein, dass das Beimischen von anderen Infusions- oder Injektionslösungen zu Propofol 1% unmittelbar vor der Verabreichung erfolgen muss und dass die Propofolkonzentration trotz Verdünnung nicht weniger als 2 mg/ml betragen darf. Die unterschiedlichen Informationen der Hersteller zur Kompatibilität sind zur besseren Übersicht in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Kompatibilität von Propofol gemäss den Herstellern

Hersteller	Propofolkonzentration	Mischbar mit	Inkompatibel
Fresenius Kabi	1%	Glucose 5% Natriumchlorid (NaCl) 0.9% Lidocain 1%	Atracurium Mivacurium
	2%	-	
B. Braun	1%	Glucose 5% Alfentanil	Atracurium Mivacurium
	2%	-	NaCl 0.9% Lidocain 1%
Aspen Pharma Schweiz GmbH	1%	Glucose 5% Alfentanil Lidocain 1%	Atracurium Mivacurium NaCl 0.9%
	2%	-	

In den Fachinformationen aller drei Hersteller ist der Hinweis zu finden, dass Propofol 1% und 2% parallel mit einer Grundinfusion von Glucose 5% oder NaCl 0.9% laufen darf, wenn es über einen Dreiwegehahn möglichst nahe der Injektionsstelle verabreicht wird. Die Zugabe von anderen Medikamenten und Infusionslösungen muss in unmittelbarer Nähe der Kanüle erfolgen. Propofol ist inkompatibel mit den Muskelrelaxantien Atracurium und Mivacurium, daher dürfen diese ohne vorheriges Spülen nicht durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Da Propofol keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, bietet die Lipidemulsion günstige Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen. Die Vorbereitung der Emulsion und des verwendeten Infusionssystems muss daher stets unter Berücksichtigung strenger Asepsis erfolgen (Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, 2018).

3 Injektionsschmerz

Bushuven & Heise (2013b) geben an, dass es bei rund 60% der Patientinnen und Patienten während der Injektion von Propofol zu einem äusserst unangenehmen Schmerz im Bereich der Punktionsstelle kommt. Unter Verwendung der herkömmlichen Propofollösung, welche anstelle von mittelkettigen langkettige Triglyceride (LCT) enthält, liegt die Inzidenz sogar bei 70% (Auerswald et al., 2005). Aufgrund des starken Injektionsschmerzes unter der langkettigen Sojaölemulsion, zu der auch Disoprivan der Aspen Pharma Schweiz GmbH gehört, wurde die Propofolemulsion im Laufe der Zeit weiterentwickelt. Der Injektionsschmerz bei MCT/LCT-Propofol ist gegenüber reinem LCT-Propofol deutlich vermindert (Desousa, 2016). Daher wird heute grundsätzlich die Verwendung einer Propofol-MCT/LCT-Emulsion empfohlen (Bushuven & Heise, 2013a; Auerswald et al., 2005).

Obwohl gemäss neueren Studien das Auftreten des propofolinduzierten Injektionsschmerzes durch Propofol MCT/LCT bereits auf 28.7% reduziert werden konnte, ist es bis heute noch nicht gelungen, ihn vollständig zu eliminieren (Desousa, 2016). In den United States of America (USA) ist seit 2008 die wasserlösliche Prodrug Fospropofol zugelassen. Sie wird durch die alkalische Phosphatase in der Leber zu Propofol metabolisiert und verursacht nur in 5.3% der Fälle Schmerzen bei der Injektion (Desousa, 2016). Im folgenden Kapitel 3.1 werden mögliche Ursachen für den propofolinduzierten Injektionsschmerz beschrieben.

3.1 Pathophysiologie

Die Wirksubstanz 2,6-Diisopropylphenol gehört zur Gruppe der Alkylphenole, welche eine Irritation von Haut, Schleimhäuten und Venenintima bewirken. Daher verursacht Propofol während der Injektion Schmerzen, obwohl es beinahe isoton ist. Der Injektionsschmerz unmittelbar bei der Verabreichung entsteht durch direkte Irritation des Gefässendothels. Der verzögerte Schmerz, welcher 20 - 30s nach der Injektion auftritt, wird durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Kininogen aus der Kininkaskade erklärt (Desousa, 2016). Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation mit Gefässhyperpermeabilität und damit zum Kontakt der Propofolemulsion mit freien Nervenendigungen. Vermutlich wird der Schmerz durch die wässrige Phase der Emulsionstropfen ausgelöst. Je höher der Anteil des freien, ungebundenen Propofols, desto grösser ist die Inzidenz des Injektionsschmerzes (Auerswald et al., 2005; Bushuven & Heise, 2013b; Desousa, 2016). MCT/LCT-Propofol enthält gegenüber reinem LCT-Propofol 30-45% weniger freies Propofol und verursacht daher deutlich weniger Injektionsschmerzen (Desousa, 2016).

3.2 Bedeutung für die Patientinnen und Patienten

Über den propofolinduzierten Injektionsschmerz und dessen Prävention wurde seit der Einführung von Propofol viel geforscht. Dabei wurde bisher kaum evaluiert, inwiefern der Injekti-

onsschmerz für die Patientinnen und Patienten überhaupt relevant ist und ob sie sich nach der Allgemeinanästhesie daran erinnern. Eine Studie aus dem Jahr 2017 geht diesen Fragen nach. 500 Patientinnen und Patienten erhielten nach elektiver Thyreoidektomie in Allgemeinanästhesie einen Fragebogen. Dabei mussten sie jeder von zehn möglichen ungefährlichen, aber unangenehmen Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie eine Zahl von 1 (unerwünscht) bis 10 (am meisten erwünscht) zuordnen. Jede Zahl durfte nur einmal verwendet werden. Am ersten postoperativen Tag wurden die Patientinnen und Patienten ausserdem gefragt, ob sie sich an den propofolinduzierten Injektionsschmerz erinnern können und wenn ja, wie sie dessen Schweregrad einstufen. 91.5% der Patientinnen und Patienten konnten sich nicht an unangenehme Empfindungen oder Schmerzen während der Propofolinjektion erinnern. Von denjenigen die sich daran erinnerten, stufen 89.5% den Schmerz als leicht, 7.9% als mässig und nur 2.6% als schwer ein (Wang, Linxin, Chaobin & Li, 2017).

3.3 Interventionen zur Reduktion

Wie aus Kapitel 3.2 hervorgeht, kann sich nach der Allgemeinanästhesie nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten an den propofolinduzierten Injektionsschmerz erinnern (Wang, Linxin, Chaobin & Li, 2017). Dennoch beeinträchtigt er in dem Moment, in dem er auftritt, den Komfort der Patientinnen und Patienten stark und kann den Ablauf einer sanften Einleitung der Anästhesie stören (Kam, Abdul-Latif & McCluskey, 2004). Die Inzidenz des Injektionsschmerzes ist trotz optimierter Zusammensetzung der Emulsion noch immer erheblich (Auerswald et al., 2005). Daher werden in den folgenden beiden Kapiteln verschiedene Interventionen zur Reduktion aufgezeigt.

3.3.1 Medikamentöse Prophylaxe

Es ist sinnvoll, die medikamentöse Prophylaxe zur Reduktion des Injektionsschmerzes sowohl der individuellen Patientensituation als auch dem geplanten Anästhesieverfahren anzupassen. Bei der Verwendung von Pharmaka mit peripheren Wirkmechanismen führt die Anwendung eines venösen Tourniquets mit Venenstauung über 30 – 120s zusätzlich zu einer deutlichen Schmerzreduktion (Auerswald et al., 2005).

Nachfolgend wird die Evidenz verschiedener Medikamente und ihrer Verabreichungsart beschrieben. Die Wirksamkeit wird anhand der „number needed to treat“ (NNT) verglichen und in Form einer Tabelle zusammenfassend dargestellt. Die NNT gibt die Anzahl der Personen an, die behandelt werden müssen, um ein einzelnes Ereignis zu verhindern (Amboss Fachwissen für Mediziner, 2019). Bei einer Intervention mit einer NNT von 5.0 müssen demzufolge fünf Personen behandelt werden, bis bei einer Person kein Injektionsschmerz auftritt.

Auerswald et al. (2005) geben nicht in allen Fällen eine NNT an, weisen jedoch teilweise darauf hin, dass verschiedene Methoden die gleiche Wirksamkeit haben. In diesen Fällen wird in der Tabelle die NNT der Massnahme, welche als Vergleich dient, genannt. Wenn nicht anders angegeben, wird von der intravenösen Applikation des Medikamentes ohne Venenstauung ausgegangen.

Tabelle 2. NNT der medikamentösen Prophylaxen

Intervention	Number needed to treat (NNT)
Lidocain 0.5mg/kg i.v.	4.0
Lidocain 0.5mg/kg i.v. mit Venenstauung	1.6 - 1.9
Lidocain 1% + Propofol 1% gemischt	2.4
Fentanyl 100-150 µg i.v.	4.0
Alfentanil 20 µg/kg i.v.	1.4
Remifentanyl 0.25 µg/kg/min i.v. für 1min	4.0
Ketolorac 10mg i.v. mit Venenstauung	2.7
N ₂ O 50%	2.4
Metoclopramid 5-10mg i.v.	2.7
Metoclopramid 5-10mg i.v. mit Venenstauung	2.2
5-HT ₃ -Antagonisten (keine Dosisangabe)	1.6 - 1.9
Ephedrin 30-70 µg/kg	4.0

Lokalanästhetika

Die Wirksamkeit der intravenösen Applikation von Lidocain zur Prävention des Injektions-schmerzes konnte in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden. In vielen Kliniken gilt diese Massnahme als Goldstandard bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie oder Sedierung mit Propofol. Die Wirkung erfolgt vermutlich durch eine Stabilisierung der Kininkaskade und ist abhängig von der Wirkstoffmenge und der Applikationsart. Am effektivsten ist die intravenöse Gabe von 0.5mg/kg Lidocain mit Venenstauung über 30 - 120s. Die NNT mit dieser Technik liegt bei 1.6 - 1.9 (Auerswald et al., 2005). Diese Methode wird auch vom Arzneimittel-Kompendium der Schweiz empfohlen.

Die Maximaldosis von Lidocain beträgt für Erwachsene 4.5mg/kg oder 300mg. Bei einer Dosis von 0.5mg/kg sind unerwünschte Wirkungen oder eine Überdosierung daher nicht wahrscheinlich. Durch die Anwendung dieser Methode bestehen somit kaum Risiken (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018).

Als weniger effektiv erweist sich die Vorinjektion von Lidocain ohne venöse Stauung (NNT 4.0) sowie das Beimischen von Lidocain zu Propofol 1% (NNT 2.4) (Auerswald et al., 2005). Auf die Interaktion von Propofol mit Lidocain wird in Kapitel 3.3.3 detaillierter eingegangen. Die lokale Applikation in Form einer 60-minütigen Vorbehandlung mit EMLA®-Creme, welche aus einer Mischung von Lidocain 2.5% und Prilocain 2.5% besteht, zeigte als Einzelmethode in Bezug auf den propofolinduzierten Injektionsschmerz keine Wirksamkeit. In Kombination mit der Vorinjektion von 20 µg/kg Alfentanil und der Verwendung einer MCT/LCT-Emulsion konnte die Schmerzinzidenz jedoch auf ein Minimum reduziert werden (Auerswald et al., 2005).

Opioide

Das Auftreten von Schmerzen bei der Propofolinjektion wird durch die vorherige intravenöse Gabe eines beliebigen Opioids auf 5% gesenkt. Der Wirkmechanismus entsteht durch die rezeptorvermittelte Analgesie über zentrale und periphere Opioidrezeptoren, zudem wird eine lokalanästhetische Wirkung diskutiert (Bushuven & Heise, 2013b). Auerswald et al. (2005) sprechen von einer NNT von 4.0 für die Injektion von 100-150 µg Fentanyl. Durch 20 µg/kg Alfentanil kann eine NNT von 1.4 erreicht werden. Mit einer Remifentanil-Infusion über eine Minute mit einer Rate von 0.25 µg/kg/min kann die gleiche Wirksamkeit erzielt werden wie durch die Vorinjektion von 40mg Lidocain (Auerswald et al., 2005). Propofol Lipuro 1% und Disoprivan 1% dürfen gemäss Arzneimittelkompendium der Schweiz mit Alfentanil im Verhältnis 20:1 bis 50:1 gemischt werden, unter der Voraussetzung, dass die Mischung unmittelbar nach der Herstellung verabreicht wird (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Zur Wirksamkeit der Propofol-Alfentanil-Mischung in Bezug auf den Injektionsschmerz gibt es in der verwendeten Literatur keine Angaben.

Bei der Anwendung von Opioiden muss mit einer Atemdepression gerechnet werden (Larsen, 2013). Sauerstoff und Materialien zur Atemwegssicherung müssen darum zwingend vorhanden und einsatzbereit sein.

Nicht-Opioid-Analgetika

Da nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in den Mechanismus der Kininkaskadenaktivierung eingreifen, sind sie ebenfalls für die Prophylaxe des propofolinduzierten Injektionsschmerzes geeignet. Die intravenöse Gabe von 10mg Ketolorac mit Venenstauung über 120s ist mit einer NNT von 2.7 eine wirksame Massnahme. Mit derselben Dosis ohne Venenstauung wird keine Wirkung erzielt (Auerswald et al., 2005).

Mögliche Risiken können durch die Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Herzfunktion entstehen. Bei älteren Patientinnen und Patienten ist die Ausscheidung von Ketolorac verlangsamt. In diesen Fällen ist bei der Applikation von NSAR zur Prävention des propofo-

induzierten Injektionsschmerzes Vorsicht geboten (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018).

Injektionsanästhetika

Durch die Applikation von 0.5mg/kg Thiopental mit Venenstauung für 60s kann die Schmerzinzidenz auf 3% gesenkt werden. Auch die intravenöse Applikation einer subhypnotischen Dosis von 0.2 - 0.5mg/kg Ketamin mit Venenstauung erwies sich in den zitierten Studien als wirksam und hatte sogar die bessere Wirksamkeit als 0.5mg/kg Lidocain. Das Auftreten von Injektionsschmerzen konnte dadurch bereits bei einer Dosis von 10mg auf 26% reduziert werden. Die NNT wird für diese beiden Varianten nicht angegeben (Abdusoglu, Özkoçak, Yurtlu, Hanci, Okay & Ayoglu, 2011). Der Effekt von Ketamin auf den Injektionsschmerz beruht bei geringerer Dosierung auf den peripheren lokalanästhetischen Eigenschaften und in höheren Dosen auf der zentralen analgetischen Wirkung (Desousa, 2016). Da Ketamin in der verwendeten Studie mit Venenstauung verabreicht wird, gehen die Autoren jedoch davon aus, dass die Wirkung ausschliesslich auf einem lokalen Effekt beruht (Abdusoglu et al., 2011).

Wie bei den Opioiden muss auch bei den genannten Injektionsanästhetika mit einer Atemdepression gerechnet werden. Die rasche Injektion von Thiopental kann vor allem bei Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen zu einer ausgeprägten Hypotension führen. Ketamin hingegen stimuliert die Herz-Kreislauf-Funktion (Larsen, 2013). Sauerstoff und Materialien zur Unterstützung von Atmung und Kreislauf müssen jederzeit vorhanden und einsatzbereit sein.

Inhalationsanästhetika

Die zentrale analgetische Wirkung von Lachgas (N_2O) kann zur Prävention des propofolinduzierten Injektionsschmerzes genutzt werden. Durch die Inhalation von 50% N_2O wird die gleiche Wirksamkeit erzielt wie durch das Beimischen von Lidocain zu Propofol (Auerswald et al., 2005).

Lachgas ist ein schwaches Anästhetikum, trotzdem besteht bei Konzentrationen über 80% das Risiko einer Hypoxie. Die maximale inspiratorische N_2O -Konzentration sollte daher nicht mehr als 70% betragen. Da Lachgas in die luftgefüllten Hohlräume des Körpers diffundiert, ist es bei Pneumothorax und Ileus kontraindiziert (Larsen, 2013).

Antiemetika

Metoclopramid (Primperan) und 5-HT₃-Antagonisten (Ondansetron) haben schwache lokalanästhetische Eigenschaften. Nach intravenöser Applikation mit Venenstauung wurde eine signifikante Verminderung sowohl der Inzidenz als auch der Schmerzintensität beobachtet.

Durch die Vorinjektion von 5 - 10mg Metoclopramid kann eine NNT von 2.7 erreicht werden, mit zusätzlicher Venenstauung beträgt die NNT 2.2. Die Vorinjektion von 5-HT₃-Antagonisten mit Venenstauung ist gleich wirksam wie die intravenöse Gabe von 40mg Lidocain mit Venenstauung. Die erforderliche Dosis wird nicht genannt (Auerswald et al., 2005). Metoclopramid und 5-HT₃-Antagonisten verursachen dosisabhängig eine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG), was eine Torsade des Pointes zur Folge haben kann. Metoclopramid senkt zudem die Krampfschwelle und ist darum bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie kontraindiziert (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018).

Ephedrin

Das indirekt wirkende Sympathomimetikum Ephedrin wird in der Praxis regelmässig eingesetzt, um der durch Propofol verursachten Hypotension entgegenzuwirken. Zur Prophylaxe des Injektionsschmerzes ist die intravenöse Gabe von 30 - 150 µg/kg Ephedrin gleich wirksam wie 40mg Lidocain i.v. (Auerswald et al., 2005). Gemäss einer anderen Studie ist für denselben Effekt schon eine Dosis von 30 - 70 µg/kg Ephedrin ausreichend (Cheong, Kim & Choi, 2002). Bei einem Körpergewicht von 70kg entspricht dies 2 - 5mg Ephedrin.

Bei arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Arrhythmien und Hyperthyreose sollte Ephedrin nicht angewendet werden (Larsen, 2013).

3.3.2 Mechanisch-physikalische Prophylaxe

Bisher konnte mit keiner Intervention alleine eine hundertprozentige Elimination des propofol-induzierten Injektionsschmerzes erreicht werden. Daher kann die medikamentöse Prophylaxe mit mechanisch-physikalischen Massnahmen ergänzt werden. Die Kombination verschiedener Methoden scheint am wirksamsten in der Behebung des propofolinduzierten Injektionsschmerzes zu sein (Auerswald et al., 2005; Desousa, 2016).

Auswahl des Injektionsortes nach Venenlumengrösse

Es wird empfohlen, die kleinlumigen Handrückenvenen zur Injektion von Propofol zu vermeiden. Wenn möglich soll die Infusion über eine Kubitalvene erfolgen (Bushuven & Heise, 2013b; Desousa, 2016). Der Grund dafür ist, dass Propofol durch die Injektion in eine grosslumige Vene eher in die Mitte des Blutstroms gelangt und dadurch einen geringeren Kontakt mit dem Gefässendothel hat. Des Weiteren kann sich das injizierte Propofol besser mit dem Blut mischen und wird dadurch gepuffert (Desousa, 2016).

Verdünnung der Lösung

Propofol 1% von B. Braun ist mit 5%iger Glukoselösung mischbar, Propofol MCT Fresenius darf zusätzlich auch mit NaCl 0.9% verdünnt werden. Die Mindestkonzentration von 2mg/ml Propofol darf dabei aber nicht unterschritten werden (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Die verdünnte Lipidemulsion muss nach der Zubereitung innerhalb von sechs Stunden verabreicht werden, unverdünnt ist sie nach dem Öffnen bis zu acht Stunden haltbar (Reuber, 2017). Auerswald et al. (2005) vermuten, dass der Injektionsschmerz durch Lösungsmittelzusätze, die eine Konzentrationsminderung des freien Wirkstoffes in der wässrigen Phase der Propofolemulsion bewirken, reduziert werden kann. Durch den Zusatz von Glucose 5% wird das freie Propofol in der wässrigen Phase der Emulsion um 6.4% reduziert (Auerswald et al., 2005). Bei der Verwendung von Propofol 0.5% oder 1% anstelle von Propofol 2% treten ebenfalls weniger Injektionsschmerzen auf (Desousa, 2016). Durch die Verdünnung von Propofol 1% steigt die Wahrscheinlichkeit der Kontamination und damit das Risiko der Bildung von Mikroorganismen in der Lipidemulsion. Die Richtlinien der Asepsis müssen daher besonders sorgfältig eingehalten werden (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018).

Temperatur-Vorbehandlung

Gemäss Bushuven & Heise (2013b) hat die Verwendung von kaltem beziehungsweise warmem Propofol keinen Einfluss auf den Injektionsschmerz. Andere Autoren merken an, dass die Kininkaskade bei tiefen Temperaturen verlangsamt abläuft und darum bei der Injektion von 4°C kaltem Propofol weniger Injektionsschmerzen auftreten als bei Raumtemperatur. Auch durch das erwärmen von Propofol auf 37°C kann die Inzidenz des Injektionsschmerzes reduziert werden, jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko durch die Bildung von Mikroorganismen in der Propofolemulsion (Desousa, 2016). Zudem kann das Erwärmen der Emulsion auf Temperaturen über 25°C eine Degradation der Emulsion bewirken und sollte darum unterlassen werden (Bushuven & Heise, 2013a).

Variation der Injektionsgeschwindigkeit

Entgegen der häufigen Annahme, dass eine langsame Propofolapplikation durch den längeren Kontakt mit dem Gefässendothel zu verstärktem Auftreten von Schmerzen führt, konnte in mehreren Untersuchungen festgestellt werden, dass die Injektionsgeschwindigkeit von Propofol keinen Einfluss auf die Schmerzinzidenz hat (Auerswald et al., 2005).

3.3.3 Einfluss von Lidocain auf die Propofolemulsion

Zur Anwendung von Propofol 2% gibt es klare Richtlinien seitens der Hersteller. Propofol 2% ist mit keiner anderen Injektions- oder Infusionslösung kompatibel (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Die Angaben zur Kompatibilität von Propofol 1% der verschiedenen Hersteller sind hingegen nicht einheitlich. In diesem Kapitel wird ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss von Lidocain auf Propofol 1% und 2% gelegt.

Propofol 1%

Verschiedene Quellen sagen, dass Propofol 1% mit Lidocain kompatibel ist. Gemäss Bushoven & Heise (2013a) kann es jedoch trotzdem potentiell zur Degradation der Emulsion kommen. Dies wurde auch in einer Studie von Masaki, Tanaka & Nishikawa (2003) untersucht und bewiesen. Abhängig vom Mischverhältnis und der Zeit zwischen Zubereitung und Verabreichung kommt es zu Änderungen der Propofolkonzentration und zur Bildung unterschiedlich grosser Öltröpfen, welche zu Fettembolien führen können. Kleinere Tropfen können periphere Kapillaren verschliessen (Masaki et al., 2003). Bei Tropfen von einem Durchmesser über 5 μm besteht das Risiko einer Lungenembolie (Kam et al., 2004; Masaki et al., 2003).

Bei der Zugabe von mehr als 20mg Lidocain zu 20ml Propofol 1% sind nach drei Stunden kleine, farblose Tropfen mit blossen Auge erkennbar, welche auf der Oberfläche einen durchsichtigen Film bilden. Es handelt sich dabei um die reine Wirksubstanz 2,6-Diisopropylphenol, welche sich durch die Zugabe von Lidocain von der Propofolemulsion trennt. Die Propofolkonzentration in der Emulsion nimmt linear und signifikant ab, bis sie nach 24h nur noch ca. 40% vom Ausgangswert beträgt. Nach sechs Stunden können Öltröpfen mit einem Durchmesser von 5 μm oder mehr festgestellt werden. In dieser Zeit ist bereits eine Abnahme der Propofolkonzentration in der Emulsion von bis zu 20% möglich, was mit einem Wirkungsverlust des Medikamentes einhergeht. Nach Zugabe von 40mg Lidocain 1% können sogar bereits nach 30min Tropfen von über 5 μm Durchmesser nachgewiesen werden (Masaki et al., 2003).

Die Mischung von 20ml Propofol 1% mit 0, 5 und 10mg Lidocain bleibt chemisch stabil. Die Tropfengrösse und die Propofolkonzentration bleibt unverändert. Innerhalb von 24 Stunden sind keine makroskopischen Veränderungen nachweisbar, somit ist Propofol 1% mit Lidocainkonzentrationen bis zu einer Dosis von 20mg kompatibel. Die Autoren empfehlen daher, Propofol 1% maximal im Verhältnis 10:1 mit Lidocain 1% zu mischen oder die Mischung innerhalb von 30 Minuten zu verwenden (Masaki et al., 2003).

Propofol 2%

Über das Mischen von Propofol 2% mit Lidocain sind in der Literatur keine Informationen zu finden, da die beiden Lösungen nicht kompatibel sind (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Das Mischen von Propofol 2% mit Lidocain 1% für die Anästhesieeinleitung mittels „Target Controlled Infusion“ (TCI) wird dennoch in verschiedenen Kliniken zur Reduktion des Injektionsschmerzes angewendet. Um überprüfen zu können, ob die zuvor genannten Phänomene auf die Mischung von Propofol 2% und Lidocain 1% übertragbar sind, werden zur Ergänzung der Literatur Beobachtungen aus der Praxis beigezogen.

Die in der Praxis übliche Mischung von 50ml Propofol 2% und 5ml Lidocain 1% wurde für einige Stunden beobachtet. In dieser Mischung im Verhältnis 10:1 sind bereits nach 30 Minuten erste Veränderungen der Propofolemulsion sichtbar. Die unverdünnte Propofolemulsion bleibt stabil. Diese Beobachtungen stimmen mit den Angaben in der Literatur überein, dass Propofol 2% und Lidocain nicht kompatibel sind (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Abbildung 2 zeigt Propofol 2% + Lidocain 1% im Verhältnis 10:1 sowie unverdünntes Propofol 2% drei Stunden nach der Zubereitung.



Abbildung 2. Propofol 2% + Lidocain 1% (Mischung 10:1) (links) und unverdünntes Propofol 2% (rechts) 3h nach Zubereitung

Die Instabilität der Emulsion ist nicht nur in der Petrischale, sondern auch in der Perfusor-spritze erkennbar. Die Abbildungen 4 und 5 im Anhang zeigen unverdünntes Propofol 2% sowie Propofol 2% und Lidocain 1% im Verhältnis 10:1 vier Stunden nach der Zubereitung. Diese Mischung wird im LUKS bis zu sechs Stunden nach der Zubereitung verwendet.

Auch der zuvor beschriebene Wirkungsverlust durch die Abnahme der Propofolkonzentration in der Propofol-Lidocain-Mischung kann in Form von zahlreichen Praxisbeispielen beobachtet werden. Es zeigt sich, dass bei der Verabreichung mittels TCI höhere Infusionsraten notwendig sind um die Narkosetiefe aufrechtzuerhalten, wenn Propofol 2% zuvor mit Lidocain 1% gemischt wurde. Anhand des Verlaufs der Bispectral-Index-(BIS)-Werte ist dies eindrücklich zu erkennen. Wird eine Allgemeinanästhesie zunächst mit einer Propofol-Lidocain-Mischung geführt, fallen nach dem Wechsel auf eine Spritze mit unverdünntem Propofol 2% die BIS-Werte meist rapide ab und die Infusionsrate kann langfristig stark reduziert werden. Dies ist in Abbildung 3 zu sehen. Der Effekt ist um so ausgeprägter ersichtlich, je mehr Zeit seit der Zubereitung der Emulsion vergangen ist.

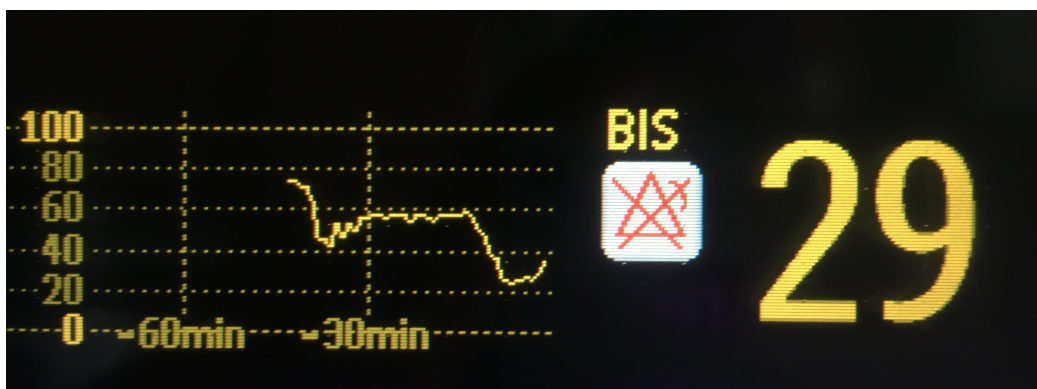


Abbildung 3. BIS-Verlauf in Allgemeinanästhesie beim Wechsel von Propofol 2% + Lidocain 1% auf unverdünntes Propofol mit unveränderter TCI-Rate

Es muss dabei berücksichtigt werden, dass es diverse weitere Einflussfaktoren auf die BIS-Werte während einer Allgemeinanästhesie gibt. Um herauszufinden, ob diese Veränderungen im Verlauf tatsächlich auf den Wirkverlust des Propofols zurückzuführen sind, wären weitere Untersuchungen notwendig. Die zahlreichen Beobachtungen aus der Praxis deuten jedoch stark auf einen Zusammenhang hin.

4 Diskussion

Propofol ist ein weit verbreitetes und breit erforschtes Injektionsanästhetikum. Der propofolinduzierte Injektionsschmerz ist ein Problem, welches trotz der Entwicklung neuer Zusammensetzungen und zahlreichen Untersuchungen in Form von klinischen Studien bis heute noch nicht vollständig gelöst werden konnte (Desousa, 2016). Der Patientenkomfort kann dadurch beeinträchtigt und der Ablauf der Anästhesieeinleitung gestört werden (Kam et al., 2004). Ziel dieser Diplomarbeit war es, mittels Literaturrecherche verschiedene Möglichkeiten zur Reduktion des propofolinduzierten Injektionsschmerzes mit dem Fokus auf ihre Wirksamkeit und Risiken zu analysieren. Zudem wurde die Interaktion von Propofol mit Lidocain vertieft untersucht. Nach der Lektüre sollte es den Leserinnen und Lesern möglich sein, im Praxisalltag verschiedene Methoden gegeneinander abzuwägen und differenziert zu entscheiden, wie die Patientinnen und Patienten individuell am besten profitieren.

Die zitierten Autorinnen und Autoren empfehlen die Kombination verschiedener Massnahmen zur Prophylaxe, da mit einer Intervention alleine bisher kein hundertprozentiger Erfolg erzielt werden konnte (Auerswald et al., 2005; Desousa, 2016). Ein grundlegender Punkt zur Prävention ist die Verwendung von Propofol MCT/LCT anstelle von reinen LCT-Emulsionen. Dies wird an allen drei Standorten des Luzerner Kantonsspitals (LUKS) bereits umgesetzt. Dadurch kann die Inzidenz des Injektionsschmerzes auf 60% reduziert werden (Auerswald et al., 2005). Desousa (2016) ist sogar der Meinung, dass unter Propofol MCT/LCT nur noch in 28.7% der Fälle Schmerzen bei der Injektion auftreten. Demzufolge wäre bereits die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Interventionen schmerzfrei.

Bei der Verwendung von Propofol 0.5% oder 1% anstelle von Propofol 2% treten ebenfalls weniger Injektionsschmerzen auf. Möglicherweise sind diese Konzentrationen aber nicht überall verfügbar und es würde eine sehr grosse Menge Propofol für die Einleitung und den Unterhalt einer Allgemeinanästhesie benötigt (Desousa, 2016).

Des Weiteren konnten mehrere Autoren bestätigen, dass der Injektionsschmerz deutlich reduziert ist, wenn anstelle einer kleinlumigen Handrückenvene die grosslumigen Kubitalvenen für die Injektion gewählt werden (Auerswald et al., 2005; Bushuven & Heise, 2013b; Desousa, 2016). Dabei muss berücksichtigt werden, dass dies intraoperativ aufgrund der Lagerung der Arme nicht immer möglich ist und dass gelenksnahe periphere Venenkatheter postoperativ die Mobilität der Patientinnen und Patienten einschränken können. Zudem kann es an dieser Stelle versehentlich zur arteriellen Fehlpunktion kommen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich die routinemässige Punktion der Kubitalvene durch das Anästhesiepersonal im Alltag durchsetzen wird.

Bei der medikamentösen Prophylaxe des propofolinduzierten Injektionsschmerzes macht es Sinn, diese an das geplante Anästhesieverfahren anzupassen. Viele der genannten

Massnahmen bedeuten keinen zusätzlichen Aufwand und sind daher einfach in den Praxisalltag zu integrieren. Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie ist in der Regel der Einsatz von Opioiden vorgesehen. Gemäss Bushuven & Heise (2013b) senkt die Injektion jedes beliebigen Opioids vor der Propofolinjektion das Risiko von Injektionsschmerzen auf 5%. Auerswald et al. (2005) bestätigen die Wirksamkeit von Opioiden zur Prophylaxe des propofolinduzierten Injektionsschmerzes und beschreiben verschiedene Anwendungsmöglichkeiten. Es stellt sich die Frage, ob in diesem Fall überhaupt noch zusätzliche Massnahmen zur Prophylaxe notwendig sind.

Sind Risikofaktoren für postoperative Nausea und Vomitus (PONV) vorhanden, können im Rahmen der Allgemeinanästhesie auch bestimmte Antiemetika zur Prophylaxe des Injektionsschmerzes eingesetzt werden (Auerswald et al., 2005). Bei Patientengruppen, bei denen nach der Anästhesieeinleitung mit Propofol mit einer ausgeprägten Hypotension zu rechnen ist, kann durch die Gabe von 30 - 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ephedrin vor der Propofolinjektion gleichzeitig der Injektionsschmerz reduziert und der propofolinduzierten Hypotension entgegengewirkt werden (Cheong, Kim & Choi, 2002).

Die Anwendung eines venösen Tourniquets über 30 - 120s verstärkt die Wirksamkeit von medikamentösen Interventionen mit peripherem Wirkmechanismus (Auerswald et al., 2005). Ein weiterer Vorteil ist, dass die Wirkung ebenfalls gegen den Injektionsschmerz von anderen in der Einleitung verwendeten Medikamenten wie z.B. Rocuronium wirkt (Abdusoglu et al., 2011).

Bei der Anwendung von mechanischen Interventionen muss berücksichtigt werden, dass Propofol aufgrund seiner Eigenschaften als Lipidemulsion einen günstigen Nährboden für Mikroorganismen darstellt. Daher ist bei Temperaturvorbehandlungen Vorsicht geboten. Durch das Erwärmen von Propofol auf 37°C könnte das Auftreten des Injektionsschmerzes zwar reduziert werden, es muss aber mit einem erhöhten Infektionsrisiko durch die Bildung von Mikroorganismen sowie mit einer Degradation der Emulsion gerechnet werden (Bushuven & Heise, 2013a; Desousa, 2016). Auch das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz weist ausdrücklich darauf hin, dass Propofol nicht bei Temperaturen über 25°C aufbewahrt werden darf (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Zur Wirksamkeit der Injektion von auf 4°C gekühltem Propofol sind sich die zitierten Autorinnen und Autoren nicht einig. Zudem bedeutet eine Temperaturvorbehandlung einen grossen Zeitaufwand (Desousa, 2016). Daher ist von diesen Massnahmen abzuraten.

Auch das Mischen von Propofol 1% mit anderen Injektions- und Infusionslösungen birgt die Gefahr der Kontamination mit Mikroorganismen. Propofol 1% von Fresenius Kabi und Disoprivan 1% der Aspen Pharma Schweiz GmbH dürfen mit Lidocain 1% im Verhältnis 10:1 gemischt und innerhalb von 6h verabreicht werden. Diese Verdünnung führt zu keiner Veränderung der Emulsion und es entstehen dementsprechend keine Risiken für die Patientinnen

und Patienten (Masaki et al., 2003). Da die intravenöse Vorinjektion von 0.5mg/kg Lidocain mit Venenstauung aber eine tiefere NNT aufweist, scheint sie nicht nur die effektivere, sondern auch die sichere Variante zu sein. Das Mischen von Propofol 2% mit Lidocain ist nicht erlaubt, da die beiden Lösungen nicht kompatibel sind (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Diese Inkompatibilität zeigt sich in der Praxis sowohl durch einen Wirkungsverlust als auch durch die Instabilität der Emulsion, welche bereits nach 30 min erkennbar wird.

Zum Schluss bleibt die Frage offen, ob eine Prophylaxe des propofolinduzierten Injektions-schmerzes überhaupt notwendig ist, wenn sich über 90% der Patientinnen und Patienten nach einer Allgemeinanästhesie nicht daran erinnern können, wie Wang et al. (2017) in ihrer umfangreichen Studie festgestellt haben. Möglicherweise ist der propofolinduzierte Injektionsschmerz für das Anästhesiepersonal ein Störfaktor, welcher von den betroffenen Patientinnen und Patienten gar nicht als solcher empfunden wird.

5 Schlussfolgerungen

Obwohl die Einführung von Propofol bereits rund 30 Jahre zurückliegt, ist bis heute nicht im Detail geklärt, wie der Schmerz bei der Propofolinjektion zustande kommt. Entsprechend ist es noch nicht gelungen, ihn vollständig zu eliminieren (Desousa, 2016). Die zahlreichen Studien, die in den vergangenen Jahren zur Untersuchung der Ursachen und zur Lösung dieses Phänomens durchgeführt worden sind, beweisen, dass dieses Thema nach wie vor sehr aktuell ist. Die Fragestellungen, auf denen diese Diplomarbeit basiert, sind aufgrund dieser Ausgangslage entstanden und wurden im Hauptteil der Diplomarbeit beantwortet.

Obwohl in der Literatur zahlreiche Möglichkeiten und Ideen zu finden sind, wie dem propofolinduzierten Injektionsschmerz entgegengewirkt werden kann, werden diese Möglichkeiten nicht ausgeschöpft. Die wenigsten dieser Interventionen werden in der Praxis umgesetzt, einerseits aufgrund von mangelnder Kenntnis, andererseits aufgrund von Gewohnheiten, die beibehalten und nicht hinterfragt werden. Die daraus hervorgehenden Ziele der Arbeit konnten erreicht werden, indem die verschiedenen Möglichkeiten mit ihren Vorteilen und Risiken im Hauptteil aufgezeigt und ihre Wirksamkeit anhand der NNT verglichen wurde. Somit stehen den Leserinnen und Lesern die Mittel zur Verfügung, um in der Praxis in der individuellen Patientensituation aus verschiedenen Massnahmen die bestmögliche auszuwählen.

Die optimale Lösung zur Prävention des propofolinduzierten Injektionsschmerzes besteht aus einer Kombination verschiedener Interventionen. Für die Praxis wird die Verwendung von Propofol MCT/LCT anstelle einer reinen LCT-Emulsion empfohlen (Auerswald et al., 2005; Desousa, 2016). Wird zusätzlich die Kubitalvene anstelle der Handrückenvene zur Injektion punktiert, kann das Auftreten von Schmerzen bei der Injektion bereits in vielen Fällen vermieden werden (Auerswald et al., 2005; Bushuven & Heise, 2013b; Desousa, 2016).

Sind dennoch weitere Massnahmen notwendig, sollen diese angepasst an das geplante Anästhesieverfahren und an die Patientensituation ausgewählt werden. Es kann daher keine allgemeingültige Empfehlung abgegeben werden, die in jeder Situation ideal ist. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirksamkeit von Pharmaka mit peripherem Wirkmechanismus durch eine Venenstauung bei der Injektion über 30 – 120s verbessert wird (Auerswald et al., 2005). Die NNT ist eine weitere Hilfestellung zur Auswahl der geeigneten Methode. Zur besseren Übersicht sind die NNT der einzelnen Methoden in Tabelle 2 im Kapitel 3.3.1 aufgelistet. Die erarbeiteten Tabellen können den Leserinnen und Leser als Leitfaden und Hilfsmittel für die Praxis dienen und tragen somit zum Ziel der Arbeit bei.

Die Mischung von Propofol 1% mit Lidocain 1% im Verhältnis 10:1 bleibt chemisch stabil. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Stabilität der Emulsion immer vom Mischverhältnis und von der Zeit zwischen der Zubereitung und der Verabreichung abhängig ist. Diese Richtlinien müssen daher unbedingt genau eingehalten werden (Masaki et al., 2003).

Das Mischen von Propofol 2% mit Lidocain 1%, wie es im LUKS gehandhabt wird, ist gemäss der Fachliteratur nicht erlaubt und sollte darum in Zukunft nicht mehr angewendet werden, um die Patientensicherheit nicht zu gefährden (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Die Beobachtungen in der Praxis bestätigen die Aussagen aus der Literatur. In einem nächsten Schritt ist es unbedingt notwendig, Kontakt mit der spitalinternen Apotheke aufzunehmen und abzuklären, wie die internen Richtlinien zum Mischen von Propofol 2% mit anderen Infusions- und Injektionslösungen lauten. Falls diese noch nicht dem aktuellen Stand entsprechen, müssten zu Gunsten der Patientensicherheit Anpassungen vorgenommen werden.

Ein Punkt, der weitere Fragen aufwirft, ist die Kompatibilität von Propofol 1% mit anderen Infusionslösungen. Propofol MCT 1% darf mit NaCl 0.9% gemischt werden, Propofol Lipuro 1% und Disoprivan 1% sind gemäss Arzneimittelkompendium der Schweiz (2018) jedoch nicht mit NaCl 0.9% kompatibel. Die drei Präparate unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Zusammensetzung (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 2018). Die Frage, woher diese unterschiedlichen Angaben zur Kompatibilität kommen, könnte das Ziel einer weiterführenden Recherche sein.

Im Bereich der Forschung wäre es interessant, mehr über die Prodrug Fospropofol zu erfahren. Falls Fospropofol auch in der Schweiz zugelassen wird, stellt es möglicherweise eine Alternative dar, durch die sich weitere Massnahmen zur Prävention des propofolinduzierten Injektionsschmerzes erübrigen würden.

6 Persönliche Reflexion

Der Arbeitsprozess, welcher zur vorliegenden Diplomarbeit geführt hat, war sehr interessant und lehrreich für die Praxis. Je länger ich mich mit dem Thema befasst habe, desto mehr konnte ich mich dafür begeistern, obwohl ich am Anfang unsicher war, ob sich das Thema für eine Diplomarbeit eignet. Entgegen meiner Erwartung zu Beginn der Themenwahl konnte ich sehr viel Literatur zu meinen Fragestellungen finden. Dass die Literatur meine Vermutungen aus der Praxis bestätigte, war eine zusätzliche Motivation. Auffallend ist, dass zu den verwendeten Suchwörtern viel Literatur aus den 90er Jahren, also aus der Zeit nach der Einführung von Propofol, vorhanden ist. Es war jedoch sehr schwierig neuere Literatur zum Thema zu finden. Vermutlich wird zur Zeit nicht mehr in die Forschung zur Entstehung des Injektionsschmerzes durch Propofol oder in die Entwicklung einer neuen Emulsion investiert. Trotzdem konnte ich die beiden Fragestellungen mit Hilfe der Literatur beantworten.

Während des Schreibprozesses musste ich mich darauf konzentrieren, die Zielsetzungen meiner Diplomarbeit nicht aus den Augen zu verlieren. Die Thematik der Kompatibilität von Propofol und Lidocain nahm einen grösseren Schwerpunkt ein, als ich zu Beginn erwartet hatte. Auch im Arbeitsalltag bot das Thema immer wieder Anlass zu Gesprächen und Diskussionen, da es bei meinen Teammitgliedern auf grosses Interesse stiess. Daher erschien mir das Thema sehr praxisrelevant und wichtig. Ich habe meine Zielsetzung im Verlauf dementsprechend angepasst, um den roten Faden durch die gesamte Arbeit besser ersichtlich zu machen. Die zentralen Themen habe ich im Hauptteil intensiv bearbeitet, daher erachte ich die Zielsetzungen als erreicht. Die erarbeiteten Tabellen verschaffen den Leserinnen und Lesern einen Überblick und können in der Praxis als rasche Entscheidungshilfe dienen.

Eine weitere Schwierigkeit war, die Informationen der verschiedenen Hersteller miteinander zu verknüpfen. Die Angaben zur Kompatibilität von Propofol mit anderen Medikamenten und Infusionslösungen widersprechen sich teilweise und es ist nicht überall ersichtlich, woher diese Unterschiede kommen. Zudem wurden die Fachinformationen im Arzneimittelkompendium der Schweiz während meiner Literaturrecherche revidiert. Auf Nachfrage habe ich keine befriedigende Antwort auf die Frage erhalten, aufgrund von welchen neuen Erkenntnissen die Fachinformationen geändert wurden.

Die Reaktion meines Teams in der Praxis auf meine Themenwahl war interessant zu beobachten. Zu Beginn war die Skepsis gross. Die Gefahr von Mikroembolien wurde heruntergespielt, da bei uns in Wolhusen bisher keine solchen Fälle bekannt sind. Oft kam der Einwand, dass eine Lungenembolie während der Operation sehr selten sei und diese These darum kaum stimmen könne. Der Wirkungsverlust der Propofol-Lidocain-Mischung, welcher anhand der BIS-Werte eindrücklich zu sehen ist, wurde stets anderen Ursachen zugeschrieben. Es war somit nicht einfach, das Team von der Relevanz der Thematik zu überzeugen.

Die Gewohnheiten aus dem Alltag sind schwierig zu ändern und die separate Verabreichung von Medikamenten mit venöser Stauung wird mitunter als mühsam erachtet, da es ein zusätzlicher Arbeitsschritt ist. Nach und nach kamen aber sowohl Pflegende als auch Ärzte auf mich zu, um mir mitzuteilen, dass sie die Veränderung der Emulsion oder den Wirkungsverlust nun ebenfalls beobachtet hätten. Da die durchgeführten Experimente meine Thesen eindrücklich veranschaulichten, konnten auch die letzten Zweifel beseitigt werden. Interessant war die Aussage einer Kollegin, dass sie das Gefühl habe, unter den reinen LCT-Emulsionen die früher gebraucht wurden seien viel häufiger Injektionsschmerzen aufgetreten.

Ich werde das Thema nach Abschluss der Diplomarbeit an einer fachinternen Weiterbildung vorstellen und hoffe, dass einiges davon danach umgesetzt werden kann. In meinem Praxisalltag werde ich in Zukunft anders mit dem propofolinduzierten Injektionsschmerz umgehen. Mir erscheint die Massnahme 0.5mg/kg Lidocain i.v. mit Venenstauung am einfachsten und am sinnvollsten, da sie sehr wirksam ist und keine Nebenwirkungen zu erwarten sind. Ebenso kann ich mir bei der Einleitung von Allgemeinanästhesien vorstellen, das Opioid zukünftig vorgängig mit Venenstauung zu verabreichen, um damit die Verabreichung von Lidocain als zusätzliches Medikament zu umgehen.

7 Literaturverzeichnis

- Abdusoglu, M. N., Özkoçak, I., Yurtlu, B. S., Hanci, V., Okyay, R. D., Ayoglu, H. (2011). A subhypnotic dose of ketamine reduces pain associated with injection of propofol and rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology, Vol 28 No 3*, S. 229-230
- Auerswald, K., Pfeiffer, F., Behrends, K., Burkhardt, U. & Olthoff, D. (2005). Injektions-schmerzen nach Propofolgabe. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)*, 40, S. 259-266
- Bushuven, S. & Heise, D. (2013a). Propofol up2date – Teil 1: Geschichte und pharmakologi-sche Charakteristika. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)*, 06, S. 378-384
- Bushuven, S. & Heise, D. (2013b). Propofol up2date – Teil 2: Patientengruppen, uner-wünschte Wirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol. *Anästhesiologie Inten-sivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)*, 07, S. 444-451
- Cheong, M. A., Kim, K. S. & Choi, W. J. (2002). Ephedrine reduces the Pain from Propofol Injection. *Anesth Analg*, 95, S. 1293-1296
- Desousa, K. A. (2016). Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian Journal of Pharmacology*, 48, S. 617-623
- Epidemiologie und Wahrscheinlichkeiten. (2019). Amboss Fachwissen für Mediziner. Abge-fragt am 27. Juli 2019, von https://www.amboss.com/de/wissen/Epidemiologie_und_Wahrscheinlichkeiten
- Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. (2018). *Propofol*. Abgefragt am 10. Juni 2019, von <https://compendium.ch/search/propofol/de>
- Kam, E., Abdul-Latif, M. S. & McCluskey, A. (2004). Comparison of Propofol-Lipuro with propofol mixed with lidocaine 10mg on propofol injection pain. *Anaesthesia*, 59, S. 1167-1169. Blackwell Publishing Ltd
- Larsen, R. (2013). *Anästhesie* (10. Auflage). München: Urban & Fischer

Masaki, Y., Tanaka, M. & Nishikawa, T. (2003). Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture. *Anesth Analg*, 97, S. 1646-1651

Reuber, P. (2017). Injektionsanästhetika. In Heck, M., Fresenius, M. & Busch, C. (Hrsg.). *Repetitorium Anästhesiologie* (8. Auflage). (S. 205-229). Berlin Heidelberg: Springer

Wang, W., Linxin, W., Chaobin, Z. & Li, S. (2017). Is propofol injection pain really important to patients? *BMC Anesthesiology*, 17:24

8 Abbildungsverzeichnis

Titelbild. Die Sojabohne, abgerufen am 13.08.2019 unter <https://gesund.co.at/wp-content/uploads/2016/05/sojabohnen.jpg>

Abbildung 1. Propofolträgertropfen, nach S. Bushuven, 2013a S. 6

Abbildung 2. Propofol 2% + Lidocain 1% (links) (Mischung 10:1) und unverdünntes Propofol (rechts) 3h nach Zubereitung S. 17

Abbildung 3. BIS-Verlauf in Allgemeinanästhesie beim Wechsel von Propofol 2% + Lidocain 1% auf unverdünntes Propofol mit unveränderter TCI-Rate S. 18

Abbildung 4. Unverdünntes Propofol 2% vier Stunden nach Zubereitung S. 30

Abbildung 5. 50ml Propofol 2% + 5ml Lidocain 1%, Degradation der Emulsion vier Stunden nach Zubereitung S. 30

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Kompatibilität von Propofol gemäss den Herstellern S. 8

Tabelle 2. NNT der medikamentösen Prophylaxen S. 11

10 Eigenständigkeitserklärung



Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind.


dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind.

dass ich die Bereichsleitung Weiterbildung vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum Xund über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums Xund oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum: Zug, 13.08.2019

Vorname, Name: Anita Truttmann

Unterschrift: 

1.8.2017

11 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Personen, die mich im Arbeitsprozess meiner Diplomarbeit unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt meiner Mentorin Sibylle Bracher, die mich während des ganzen Arbeitsprozesses begleitet und sich stets viel Zeit für die Beantwortung meiner Fragen aller Art genommen hat. Für die fachliche und die mentale Unterstützung sowie für die schönen Fotos danke ich meinem Ausbilder Reto Baggenstos. Zudem danke ich Thekla Cerletti, Judith Andermatt und Irene Truttmann, die mit ihren Korrekturen und Denkanstößen ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

12 Anhang

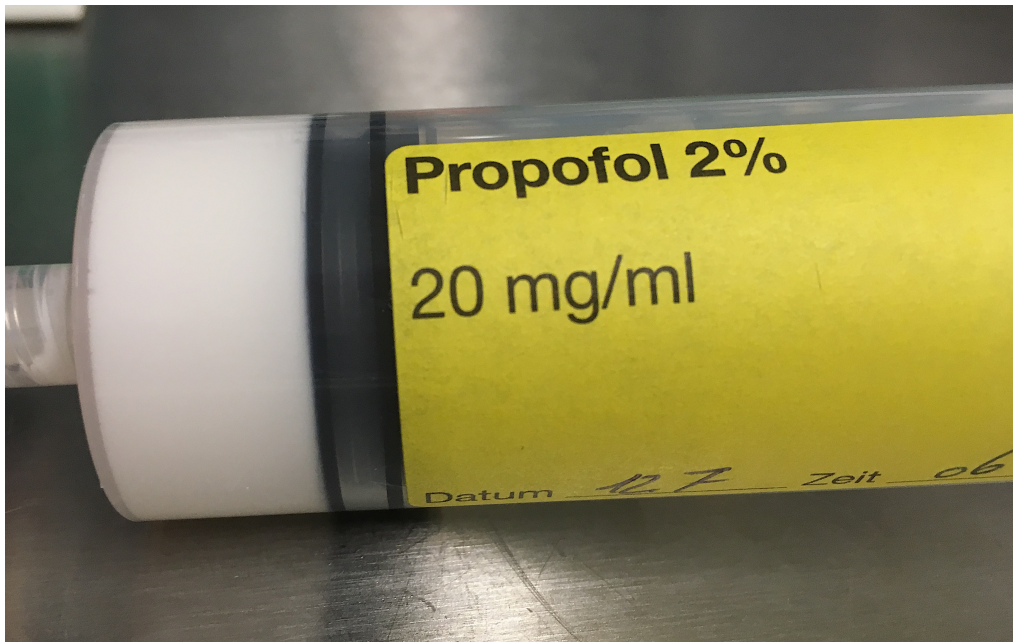


Abbildung 4. Unverdünntes Propofol 2% vier Stunden nach Zubereitung

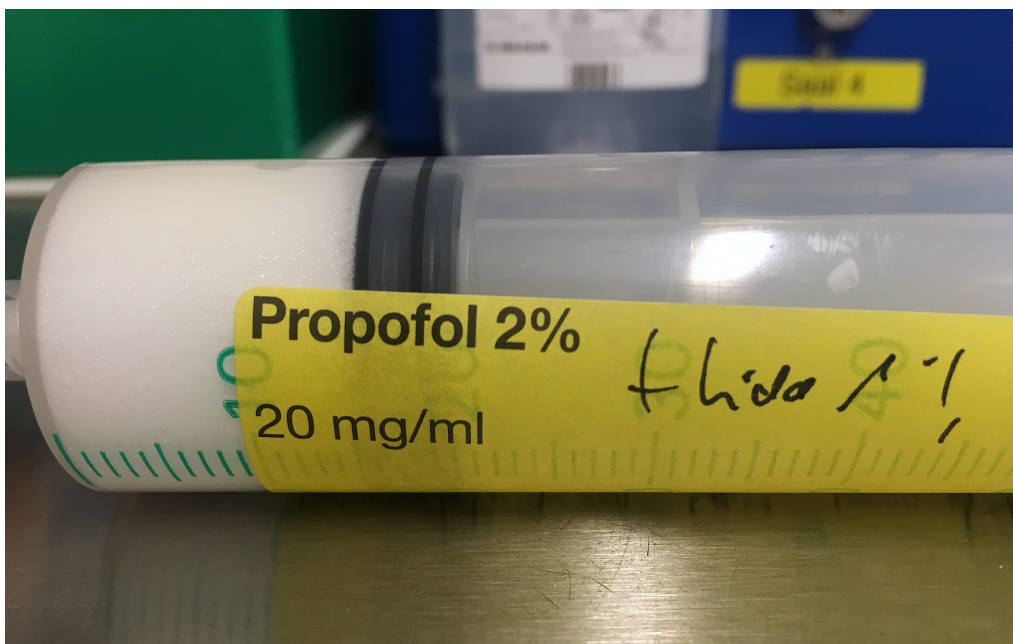


Abbildung 5. 50ml Propofol 2% + 5ml Lidocain 1%, Degradation der Emulsion vier Stunden nach Zubereitung