

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isofluran (Sedaconda®)

Sedana Medical Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere Anwendungsgebiete des Wirkstoffs Isofluran | 11 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Einsatz des Sedaconda ACD am mechanisch beatmeten Patienten (13)..... 7

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACD | Anaesthetic Conserving Device |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| COVID-19 | Corona Virus Disease 2019 |
| DAS-Leitlinie | S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| REM | Rapid Eye Movement |
| V/V | Volumenprozent (Volumen/Volumen) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-------------------|
| Wirkstoff: | Isofluran |
| Handelsname: | Sedaconda® |
| ATC-Code: | N01AB06 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|--|---------------|
| 17559674 | 7002244.00.00 | 100 % V/V Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation | 6 × 100 mL |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Wirkstoff Isofluran war bislang nur als Inhalationsanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose zugelassen (1). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die erstmalige Zulassung von Isofluran zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie unter dem Handelsnamen Sedaconda®. Unter einer Sedierung wird eine Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) verstanden, die als graduale Abnahme der Ansprechbarkeit und der Reaktion auf physische Stimulation durch den Patienten gemessen wird (2, 3). Eine Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets von Sedaconda erfordert ein invasives Verfahren, wobei der Patient intubiert oder tracheotomiert wird. Ein Großteil aller invasiv mechanisch beatmeten Patienten benötigt eine Sedierung (4, 5).

Neben intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln wie Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin wurden zur Sedierung mechanisch beatmeter Patienten im intensivmedizinischen Bereich bereits vor der Zulassung von Sedaconda Inhalationsanästhetika im *Off-label-use* eingesetzt (6-9). Historisch war die Verwendung von Isofluran im intensivmedizinischen Bereich vor der Zulassung von Sedaconda limitiert. Es gab experimentelle Ansätze, Anästhesieverdampfer in den Inspirationsschenkel von Beatmungsgeräten einzubauen, jedoch war dies mit einem hohen Gasverbrauch ohne Rückatmungsmöglichkeit verbunden (10).

Gemäß Fachinformation darf Sedaconda nur mit dem Applikationssystem Sedaconda® ACD (*Anaesthetic conserving device*) verabreicht werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Isofluran-Sedierung nur mit Sedaconda ACD ermittelt wurden (11). Sedaconda ACD ermöglicht die inhalative Sedierung von Patienten auf der Intensivstation mit geringem Zusatzaufwand (s. Abbildung 2-1) (10, 12). Bei Sedaconda ACD handelt es sich um ein Applikationssystem für den Einmalgebrauch, das die kombinierten Funktionen eines Verdampfers und eines Reflektionsfilters erfüllt. Dazu wird Sedaconda ACD zwischen dem Y-Stück des konventionellen Beatmungsgeräts und dem Endotrachealtubus eingesetzt, wobei der Totraum im Atemkreislauf entsprechend einem Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher vergrößert wird. Flüssiges Isofluran wird mittels Spritzenpumpe über eine Wirkstoffzuleitung kontinuierlich in das Sedaconda ACD eingebracht, wo es über einen Evaporator mit einer porösen Oberfläche verdampft und der Atemluft des Patienten zugeführt wird. Etwa 90 % des ausgeatmeten Isoflurans wird durch den Reflektionsfilter im Sedaconda ACD zurückgehalten und steht dem Patienten mit dem nächsten Atemzug erneut zur Verfügung, wodurch der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gesamtverbrauch von Isofluran stark reduziert wird. Zudem sind ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher sowie ein Bakterien- und Virenfilter integriert.

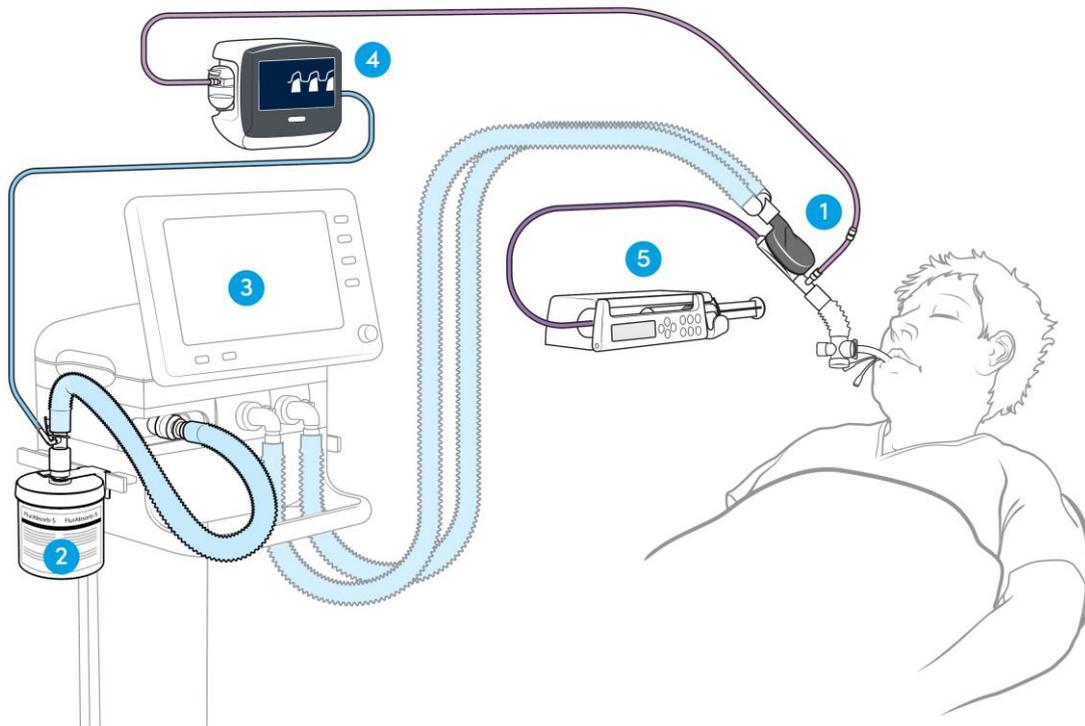


Abbildung 2-1: Einsatz des Sedaconda ACD am mechanisch beatmeten Patienten (13)

Legende: 1: Sedaconda ACD, 2: Narkosegas-Eliminierung, 3: Beatmungsgerät, 4: Gasmonitor, 5: Spritzenpumpe.

Wirkmechanismus

Isofluran gehört zur Familie der halogenierten Methylethyl-Ether, die per Inhalation appliziert werden. Es bewirkt einen dosisabhängigen Verlust des Bewusstseins und des Schmerzempfindens, eine Unterdrückung der willkürlichen Bewegung, eine Änderung der sympathischen Reflexe sowie eine Dämpfung der Atmung und des Herzkreislaufs (1). Durch den dosisabhängigen Wirkungseintritt ist Isofluran sowohl für die Induktion und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose wie auch, in geringerer Dosierung angewendet, für eine Sedierung geeignet.

Obwohl die Anwendung von Inhalationsanästhetika weit verbreitet ist, ist der genaue Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden (14, 15). Wissenschaftlich belegt ist, dass Inhalationsanästhetika die neuronale Funktion beeinflussen, indem sie die exzitatorische und die inhibitorische synaptische Weiterleitung modulieren (16).

Für Isofluran wurde gezeigt, dass der Wirkstoff durch eine Verminderung des präsynaptischen Aktionspotentials sowie eine verminderte Transmitterfreisetzung die Stärke des exzitatorischen

postsynaptischen Stroms reduziert (17). Weiterhin wurde studienbasiert gezeigt, dass die anästhetische Wirkung von Isofluran durch multiple Rezeptor-vermittelte Mechanismen vermittelt wird, einschließlich agonistischer Effekte auf Neurotransmitter-gesteuerte Ionenkanäle wie γ -Aminobuttersäure (GABA)- und Glycin-Rezeptoren sowie antagonistische Effekte auf die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren im ZNS, wodurch Amnesie und Sedierung hervorgerufen werden (15, 18, 19). Darüber hinaus verfügen volatile Anästhetika über Wirkorte im Rückenmark, die zur Entspannung der Skelettmuskulatur und zur Inhibition afferenter nozizeptiver Signalweiterleitung beitragen (18, 20).

Die Mechanismen der sedierenden Wirkung der intravenös zu verabreichenden Sedativa Propofol und Midazolam sind ebenfalls nicht ganz aufgeklärt. Neben weiteren Zielstrukturen stehen bei diesen beiden Substanzen die Effekte auf GABA-Rezeptoren im Vordergrund (21, 22). Für Dexmedetomidin ist hingegen bekannt, dass es sich um einen spezifischen und potenten Agonisten von α -2-adrenergen Rezeptoren handelt, der eine milde Sedierung bewirkt, die dem *Non-rapid-eye-movement* (REM)-Schlaf ähnelt (23, 24).

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Isofluran unterscheidet sich durch seine Volatilität grundlegend in den pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von den intravenös zu verabreichenden Wirkstoffen Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin, welche für die Sedierung im intensivmedizinischen Bereich zugelassen sind.

Das Nebenwirkungsprofil von Isofluran ist aus der jahrzehntelangen Verwendung als Inhalationsanästhetikum bekannt (1). Die Sicherheit von Isofluran als Sedativum wurde in mehreren klinischen Untersuchungen belegt und gilt als gut dokumentiert (25-27). Propofol ist wie Isofluran ein rasch wirksames Sedativum, das zum Erreichen jeder Sedierungstiefe geeignet ist. Mit der Anwendung von Propofol, welches als Emulsion verabreicht wird, können jedoch ernsthafte Risiken verbunden sein, einschließlich der Hyperlipidämie und des Propofol-Infusionssyndroms, einer seltenen, aber potentiell letalen Nebenwirkung (28). Eine Akkumulation des Wirkstoffs bzw. der Abbauprodukte kann zu verlängerten Aufwachzeiten führen (29). Bei dem Benzodiazepin Midazolam, welches ebenfalls zum Erreichen jeder Sedierungstiefe eingesetzt werden kann, besteht die Gefahr in der schwer vorhersagbaren Pharmakodynamik und -kinetik sowie der Entwicklung eines Delirs (5). In der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2020) wird die kontinuierliche Gabe von Midazolam explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht (6). Dexmedetomidin ist nicht für das Erreichen aller Sedierungstiefen geeignet und insbesondere in den ersten Tagen einer mechanischen Beatmung häufig nicht ausreichend, sodass auf weitere Sedativa zurückgegriffen werden muss. Zudem ist die Verwendung von Dexmedetomidin mit einer gegenüber anderen intravenös verabreichten Sedativa erhöhten Inzidenz von Bradykardie, Hypotonie und Asystolie verbunden (30).

Wesentliche Vorteile von Isofluran sind auf die besonderen physikalischen Eigenschaften der Substanz zurückzuführen. Die inhalative Verabreichung des volatilen Wirkstoffs führt zur

Einstellung eines Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten im Körper, welcher für Isofluran 1,4 beträgt und eine geringe Löslichkeit im Blut anzeigt (31). Zusammen mit der hohen Lipophilie, die bedingt, dass Isofluran biologische Barrieren leicht überwinden kann, wird durch die geringe Löslichkeit im Blut ein schneller Eintritt der sedierenden Wirkung sowie eine rasche Erholung nach Reduktion der Dosierung erreicht. Die Sedierungstiefe kann effektiv gesteuert werden, und die Aufwachzeiten sind kurz und gut vorhersagbar (32). Durch das Monitoring der endtidalen Konzentration kann eine Übersedierung leicht vermieden werden (6). Ein weiterer Vorteil gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen besteht darin, dass die Elimination beim Ausatmen über die Lunge erfolgt, ohne dass es zu einer Akkumulation oder verlängerter Wirkdauer kommt. Nur 0,2 % des Wirkstoffs Isofluran werden verstoffwechselt, wohingegen die intravenös verabreichten Sedativa Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin in einem hohen Maße einem hepatischen Abbau unterliegen: Midazolam zu etwa 30 bis 60 %, Propofol zu über 60 % und Dexmedetomidin zu ca. 95 % (1, 33-37). Eine erhöhte Metabolisierungsrate kann zusammen mit den pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung im Sinne von höheren Verteilungsvolumina, veränderter Proteinbindung und verlängerter kontextsensitiver und Eliminations-Halbwertszeit zu verzögertem Abbau mit Wirkstoffakkumulation und verzögertem Erwachen führen (38). Auch die Nieren werden kaum durch einen Abbau von Isofluran belastet (39). Die geringe hepatische Metabolisierung und die Elimination von Isofluran über die Lunge stellen somit einen Vorteil gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen dar.

Darüber hinaus verfügt Isofluran über weitere pharmakologische Eigenschaften, die es auch vor dem Hintergrund der *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19)-Pandemie als potentiell relevante Therapieoption erscheinen lassen (40). Isofluran in einer endtidalen Konzentration von 0,6 % und höher besitzt bronchodilatatorische Effekte, die auf eine Herabsetzung des Tonus der glatten Atemwegs-Muskulatur zurückzuführen sind und auch bei Patienten eintreten, die refraktär gegenüber β -Agonisten sind (11). Vermutlich beruht der Effekt auf der Freisetzung von Stickoxid und Prostaglandinen durch das Endothel (11). Im Falle eines Atemversagens, wie es beispielsweise durch COVID-19 hervorgerufen werden kann, könnte sich die Bronchodilatation positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken (41).

Zusammengefasst zeichnet sich Isofluran als volatiler Wirkstoff durch einen schnellen Wirkungseintritt, eine rasche Erholung nach Reduktion der Dosierung und eine gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe aus. Die Sicherheit der Anwendung als Sedativum gilt als gut dokumentiert. Aufgrund dieser Vorteile wurde Isofluran bereits vor Zulassung von Sedaconda in den relevanten Leitlinien für die Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie im *Off-label-use* empfohlen (6-9).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet. | nein | 24. September 2021 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Sedaconda (11) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Weitere Anwendungsgebiete des Wirkstoffs Isofluran

Tabelle 2-4: Weitere Anwendungsgebiete des Wirkstoffs Isofluran

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel Isofluran (Sedaconda) | |
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | |
| Isofluran (andere Handelsnamen) | |
| Isofluran-Piramal eignet sich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose. | 06.05.1994 |
| Isofluran Baxter ist ein flüchtiges, halogeniertes Inhalationsanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose. | 28.07.1994 |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen in Tabelle 2-4 sind der jeweiligen Fachinformation von Sedaconda (11), Isofluran Baxter (1) sowie Isofluran-Piramal (42) entnommen. Isofluran unter dem Handelsnamen Forene[®] wurde aus dem Vertrieb genommen und ist daher nicht aufgeführt. Der Wortlaut des Anwendungsgebiets von Forene[®] entspricht dem von Isofluran-Piramal (43).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Wirkmechanismen und pharmakologischen Eigenschaften von Isofluran sowie den weiteren im intensivmedizinischen Bereich verwendeten Wirkstoffen wurden aus der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur zusammengestellt. Die Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Isofluran Baxter, Stand Dezember 2018 (2018). Verfügbar unter: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/isofluran_baxter_fs.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
2. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 2003;289(22):2983-91.
3. Robinson BR, Berube M, Barr J, Riker R, Gélinas C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. Crit Care Med. 2013;41(9 Suppl 1):S16-29.
4. Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. Crit Care Med. 2007;35(2):393-401.
5. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham D, Slooter AJC, Pandharipande P, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Critical Care Medicine. 2018;46(9):e825-e73.
6. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) (2021). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
7. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). 2015.
8. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2010). 2010.
9. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, et al. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin - Kurzversion. Anästhesiologie & Intensivmedizin. 2005;46:S1-20.
10. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2005;19(3):523-38.
11. Sedana Medical AB. Fachinformation Sedaconda, Stand September 2021. 2021.

12. Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H. Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. *Respiratory Care*. 2018;63(4):441-7.
13. Sedana Medical AB. Gebrauchsanweisung Sedaconda ACD, Stand Juni 2021 (2021). Verfügbar unter: https://sedanamedical.com/media/fcnnis4g/sed0012_userguide_a5_de_2108-final.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
14. Herold KF, Andersen OS, Hemmings HC. Divergent effects of anesthetics on lipid bilayer properties and sodium channel function. *European Biophysics Journal*. 2017;46(7):617-26.
15. Grasshoff C, Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and systemic mechanisms of general anaesthesia: the ‘multi-site and multiple mechanisms’ concept. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2005;18(4):386-91.
16. Herold KF, Sanford RL, Lee W, Schultz MF, Ingólfsson HI, Andersen OS, et al. Volatile anesthetics inhibit sodium channels without altering bulk lipid bilayer properties. *Journal of General Physiology*. 2014;144(6):545-60.
17. Wu X-S, Sun J-Y, Evers Alex S, Crowder M, Wu L-G. Isoflurane Inhibits Transmitter Release and the Presynaptic Action Potential. *Anesthesiology*. 2004;100(3):663-70.
18. Harada H, Kelly PJ, Cole DJ, Drummond JC, Patel PM. Isoflurane Reduces N-Methyl-D-Aspartate Toxicity In Vivo in the Rat Cerebral Cortex. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;89(6):1442.
19. Jones MV, Brooks PA, Harrison NL. Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anaesthetics. *J Physiol*. 1992;449:279-93.
20. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(21):2110-24.
21. Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res*. 2018;7:123.
22. Wang J, Sun P, Liang P. Neuropsychopharmacological effects of midazolam on the human brain. *Brain Informatics*. 2020;7(1):15.
23. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. 2015;75(10):1119-30.
24. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):323-30.
25. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 1995;11(4):887-902.

26. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1992;47(9):768-74.
27. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Medicine*. 1992;18(7):415-21.
28. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Critical Care*. 2015;19(1):398.
29. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(6):933-41.
30. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2506-17.
31. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013;14(3):106-11.
32. Toledo-Medina C, Rodriguez-Capitán M, Guerrero-Orriach Jose L, Ramirez-Fernandez A, Malo-Manso A, Escalona-Belmonte J, et al. Sedation with Inhaled Anaesthetics in Intensive Care Units: Intravenous Route is not the Only Way. *Journal of Medical Diagnostic Methods*. 2013;2(4):1000133.
33. Ethypharm GmbH. Fachinformation Midazolam Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, Stand August 2020 (2020). Verfügbar unter: https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2021/06/FI-Midazolam-Ethypharm-Kalceks-5mg_ml-Injektions-Infusionsl%C3%B6sung.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
34. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrisnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 Is Responsible for Interindividual Variability of Propofol Hydroxylation by Human Liver Microsomes. *Anesthesiology*. 2001;94(1):110-9.
35. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*. 2018;57(12):1539-58.
36. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics*. 2017;56(8):893-913.
37. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2000;14(2):261-9.
38. Tse AHW, Ling L, Lee A, Joynt GM. Altered Pharmacokinetics in Prolonged Infusions of Sedatives and Analgesics Among Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clinical therapeutics*. 2018;40(9):1598-615.e2.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal Effects and Metabolism of Isoflurane in Man. *Anesthesiology*. 1974;40(6):536-42.
40. Ferrière N, Bodenes L, Bailly P, L'Her E. Shortage of anesthetics: Think of inhaled sedation! *J Crit Care*. 2021(63):104-5.
41. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1563-6.
42. Piramal Critical Care Deutschland GmbH. Fachinformation Isofluran-Piramal 100% Inhalationsdampf, flüssig, Stand Dezember 2020 (2020). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023463>. Zugriffsdatum: 01.11.2021.
43. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Forene, Stand Januar 2019 (2019). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2102594>. Zugriffsdatum: 03.11.2021.