

## 2. Teil Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

### Themen aus den ersten 4 Stunden.

- Warum müssen sie bei älteren Patienten die Zufuhr der Anästhetika (im Vergleich zu jüngeren) anpassen?
- Zeichnen sie den Verlauf der Konzentration von Propofol bei konstanter Infusion (z.B.  $6 \frac{\text{mg}}{\text{kg h}}$ ).
- Erklären sie den Verlauf der Kurve aufgrund von Begriffen wie Clearance resp. Eliminationsrate.
- Was ist „Kontext sensitive Halbwertszeit“?
- Wie kann es ein, dass ein grösserer Bolus eines Medikamentes (z.B. Rocuronium) den „Wirkeintritt“ nicht aber die Zeit zur maximalen Wirkung beeinflusst?

## 12 Anästhetika (im engeren Sinne)

### 12.1 i.v. Hypnotika

#### Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- Propofol
- Thiopental
- Etomidate
- Midazolam
- Ketamin

#### Propofol (Di-isopropylphenol)

- Vasodilatation - Ausgeprägter Blutdruckabfall (bei alten und hypovolämen Patienten)
- Angenehmer Schlaf - „angenehme Träume“
- antiemetische Wirkung (wenn für Unterhalt der Anästhesie gebraucht.)
- antipruritisch
- Propofol - Infusionssyndrom (Azidose!)
- In Fett Emulsion gelöst.
- Verschiedene Galeniken! (Na-EDTA, Bisulfit)

#### Thiopental

- Negativ inotrop (weniger Afterload Senkung als Propofol)
- Gute antikonvulsive Eigenschaft
- Reduziert Hirn-Metabolismus
- Kurze Wirkung nach einer Einzeldosis
- Langsame terminale Elimination
- Für kontinuierliche Gabe nicht geeignet
- Gefahr bei intraarterieller Injektion
- Kontraindiziert bei Porphyrie

#### Etomidate

- Sehr gute hämodynamische Stabilität
- Kann schon nach einer Dosis zu einer NN-Insuffizienz führen. (Hämodynamik!)
- Durch Gabe von Steroiden (zT.) behandelbar
- Kann bei Einleitung zu Myoklonus führen
- Wenig Atemdepression
- Umstritten bei kritisch Kranken (insbesondere Sepsis): Erhöhte Mortalität - Unbeeinflusst von Steroid Substitution

**Midazolam**

- Hämodynamisch stabil
- Langsamer Wirkeintritt
- Kann mit Flumazenil antagonisiert werden

**Ketamin**

- Erhöht Sympathikotonus und setzt Katecholamine aus Neben Niere frei. Hämodynamisch sehr stabil!
- Bewirkt Bronchodilatation
- Wirkt analgetisch (NMDA Rezeptor)
- Kann auch intramuskulär gegeben werden
- Halluzinationen und (Alb)Träume relativ häufig (Benzodiazepine, Propofol)

## 12.2 i.v. Opiate

### Gebrauchliche Opiate

- Fentanyl
- Remifentanyl
- Alfentanyl
- Pethidin

#### Fentanyl

- $\mu$  Agonist
- $t_{peak}$  ca. 3.5 min.
- terminale Halbwertszeit:  $> 7h$

#### Remifentanyl

- $\mu$  Agonist
- Direkte vasodilatierende Wirkung
- Wird durch Esterasen metabolisiert (nicht spezifische)
- Schneller Wirkeintritt: ( $t_{peak} \approx 1.5min.$ )
- Kinetisch in „separate Liga“ - Sehr schnelle Elimination!

#### Alfentanyl

- Schneller Wirkeintritt: ( $t_{peak} \approx 1.5min.$ )
- Bis 1 h Zufuhr, Elimination ähnlich Fentanyl
- Lange Infusionsdauer: CSHT ca. 50 min
- Könnte häufiger eingesetzt werden!

#### Pethidin

- Hat strukturelle Ähnlichkeit mit Atropin. (Macht keine Miose)
- Bei Shivering. (25 mg)
- Metabolit Nor-Pethidine ist toxisch (Krämpfe); Pethidin nicht über längere Zeit verabreichen. Maximaldosis/24 ca. 600 mg!
- Einziges cardio depressives Opiat!

## 13 Praxis der TIVA

### 13.1 i.v. Anästhesie mit TCI

#### Indikation

- grundsätzlich immer möglich
- bei hohem Risiko für PONV
- bei maligner Hyperthermie
- um Umgebungscontamination mit Volatilen zu verhindern
- bei Neuromonitoring mit evozierten Potentialen
- wenn nichthypnotische Eigenschaften von Propofol erwünscht sind

#### Kontraindikationen

- Absolut: Allergie gegen Propofol oder Remifentanyl
- Relativ: Hypovolämie, Kreislaufinstabilität, Venenpunktionsstelle nicht einsehbar

#### Prinzip der Anästhesieführung mit TCI

- mit Propofol sicherstellen, dass der Patient schläft.
- mit Remifentanyl (und Fentanyl) die schmerzbedingte Kreislaufreaktion behandeln
- Hohe Opiat-Konzentrationen reduzieren die Wahrscheinlichkeit von motorischen Reaktionen auf Stimuli. (auch bei tiefen Konzentrationen von Propofol)
- Gegen Ende der Anästhesie wird unter Berücksichtigung der 70% Konzentrationsabfall -Zeit (bezieht sich auf durchschnittliche intraoperative Konzentration.) Propofol rechtzeitig abgestellt. Gleichzeitig wird die Remifentanyl Konzentration kontinuierlich erhöht (verhindern mot. Reaktionen)

#### Dosierung / Zielkonzentrationen Propofol

- grundsätzlich die Wirkung eintitrieren  $\Rightarrow$  sehr vorsichtig bei älteren Patienten
- Bei Patienten  $> 65$  Jahre (biologisch) mit  $2\mu g/ml$  Wirkortkonzentration ( $C_e$ ) beginnen (entspricht ca. 0.5 mg Bolus). Warten bis  $C_e$  erreicht, erst dann Konzentration erhöhen
- Junge Patienten brauchen für Einlage der LM oft relativ hohe Konzentrationen von Propofol (6–8  $\mu g/ml$ )
- Intraoperative Propofolgabe gemäss BIS (40–60) oder klinischen Zeichen der Wachheit (in erster Linie Reaktion auf Ansprechen)

**Dosierung / Zielkonzentrationen, Remifentanyl - Fentanyl**

- vor Einleitung 200  $\mu\text{g}$  Fentanyl (alte Patienten, kurze Eingriffe: Dosis reduzieren)
- für kurze Eingriffe < 1–2 h kein zusätzliches Fentanyl vor Schnitt
- für Eingriff > 1–2 h in der Regel 100 - 200  $\mu\text{g}$  Fentanyl zusätzlich vor Schnitt.
- bei langen Operationen zu Beginn Kreislaufreaktionen (Hypertension, Tachykardie) mit Fentanyl behandeln (bei bariatrischen Eingriffen 1 mg während ersten 45 min möglich)
- KEIN Fentanyl mehr 1–2 h vor Ende der Operation! - grundsätzlich Fentanyl nur zu Beginn Intraoperativ abnehmende Fentanyl Wirkung mit Remifentanyl kompensieren (Intraoperativ bis ca. 4–6 ng /ml); Gegen Ende der Operation v.a. wenn Propofol gestoppt ist, Zielkonzentration bis > 10 ng/ml. Stoppen der Infusion, wenn Haut geschlossen.

**13.2 i.v. Applikation: TIVA / TCI****Material**

- i.v. Set (verschiedene Anbieter) für 2 Medikamente
- Rückschlagventile
- Dreiwegehahn
- Dünne Infusionsverlängerungen.

**Grundsätze**

- Totraum immer so klein wie möglich halten! (Totraum: von Spitze der Venenkanüle bis Verbindung mit Leitung für Medikament.) Wenn Verlängerung notwendig: Dünne, möglichst kurze Verlängerung!
- Zufuhr immer gegen das Zurücklaufen sichern (Rückschlagventile!)
- Wenn *zentrale Leitung vorhanden, alle kontinuierlichen Medikamente via ZVK verabreichen*

**Venöser Zugang**

- In der Regel peripherer Zugang (16 G) (oder ZVK)
- Leitungen von Abteilung nur in Ausnahmefällen weiter benutzen
- Leitung muss sicher laufen und die Venflon Punktionsstelle während Betrieb eingesehen werden können resp. sichtbar gemacht werden können.

**Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)**

1. In zwei 50ml Spritzen Propofol 1 %, Remifentanyl (z.B.) 40  $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  (50 ml)  
Je verdünnter die Medikamente desto kleiner die Auswirkung bei Verwechslung. Bei TCI Systemen sollte bei „vernünftiger“ Zielkonzentration eines Medikamentes auch bei Verwechslung der Spritzen keine den Patienten gefährdende Menge des „falschen“ Medikamentes verabreicht werden.
2. Ganzes Set luftfrei machen.
3. Propofol Spritze in die unterste Spritzenpumpe einspannen (Sitz der Spritze überprüfen)

4. Remifentanyl Spritze in die zweitunterste Spritzenpumpe einspannen. (Sitz der Spritze überprüfen)  
Pumpen arbeiten oft „interaktiv“. Bei der Bedienung nie einfach „durchklicken“! Man kann einmal zuviel klicken (Pumpe läuft dann unbeabsichtigt) oder einen Warnhinweis übersehen.
5. Infusionsset anschliessen. Verbindungen auf Dichtigkeit und festen Sitz überprüfen.  
Es kommt immer wieder vor, dass Leitungen während der Anästhesie diskonnektieren! Verbindungen immer wieder überprüfen!

### Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

Ablauf bezieht sich auf die Base Primea von Fresenius. Das Vorgehen ist aber bei allen Spritzenpumpen resp. TCI Systemen ähnlich.

1. Stromkabel (inkl. Erdung) einstecken und Basis Station einschalten
2. Eingeben der Patienten Daten. (Absolutes Gewicht); wenn BMI bei adipösen Männern  $> 42$  und Frauen  $> 35$ , Grösse so „korrigieren“ dass BMI  $< 42$  resp.  $< 35$   
Mit dieser Korrektur ist es möglich auch bei bariatrischen Eingriffen die TCI zu nutzen. Diese Korrektur ist „off-label“!  
Wenn nicht ganz explizit von der Spritzenpumpe anders verlangt, immer das normale Gewicht eingeben. Die meisten (alle) pharmakokinetischen Modelle gehen vom Normalgewicht aus und Berechnen dann abgeleitete Parameter wie BMI, „lean body mass“ etc. wenn nötig.
3. Wählen des Modells (Meist Propofol/Remifentanyl)
4. Bestätigen Propofol, überprüfen der eingegebenen Patientendaten und unterstes Modul wählen.  
An Spritzenpumpe Spritzengrösse und Medikamente überprüfen und bestätigen.
5. Dito für Remifentanyl (Noch einmal Patientenangaben lesen und überprüfen!)  
Es lohnt sich immer dieselbe Anordnung der Spritzenpumpen zu haben. In einer Institution sollten alle gleich vorgehen. Ist besonders von Vorteil, wenn Anästhesien „übergeben“ werden.

### Anschliessen und Starten der TCI

1. Anschliessen der Medikamentenleitung. Überprüfen ob Rückschlagventil Rückfluss der Medikamente verhindert. Öffnen des Dreiwege-Hahn
2. Blickkontrolle: Dreiwege-Hahn proximal bei Spritzenpumpe (Propofol und Remifentanyl) - in korrekter Position!
3. Übereinstimmung von Angaben auf Basisstation mit eingespannten Spritzen (Propofol in unterer Spritzenpumpe und auf dem Display unten!)
4. Wählen einer Zielkonzentration und starten.
5. Korrekte Funktion überprüfen.  
Alles noch einmal „checken“! Systematisch vorgehen. Grundsätzlich vor dem Starten einer Spritzenpumpe Leitung, Eingaben bei der Pumpe überprüfen-

### Spritzenwechsel

1. Vorbereitete Spritze luftfrei machen.
2. An Spritzenpumpe „stop“ drücken und Alarm unterdrücken.  
Beachten sie, dass es konzeptionell fundamental verschieden ist, ob sie die Spritzenpumpen stoppen oder ob sie eine Zielkonzentration von „0“ wählen. Beim Spritzenwechsel wollen sie nicht, dass die Konzentration abfällt, sie müssen aber die Zufuhr unterbrechen. Wenn die Zufuhr für eine gewisse Zeit unterbrochen, wird dies einen Alarm triggern!  
Dasselbe gilt auch wenn sie aus einem Grund die Leitung an eine andere Kanüle anschliessen (z.B. von peripher zu zentral)

3. Arm der Pumpe vollständig zurückschieben
4. Leere Spritze entnehmen, neue Spritze vorsichtig anschliessen (festen Sitz der Leitung, sowie Dichtigkeit überprüfen), Klappe an Spritzenpumpe schliessen und den Arm mit Spritzenstempel in Kontakt bringen - auf korrekte Position achten (muss einrasten).
5. An Spritzenpumpe Medikament überprüfen und bestätigen.
6. An Basisstation "start" drücken.

### **Anästhesie Ende**

Zurücktitrieren wie weiter hinten beschrieben. Wenn beide Zielkonzentrationen = 0 und Anästhesie ausgeleitet werden soll (vor Extubation/Entfernen der LMA):

- Dreiwegehahn drehen (verschliessen) und Leitung (Anästhetikazufuhr) diskonnektieren.
- Totraum der verbleibenden Infusionsleitung (kurze Verlängerung etc.) mit  $> 10$  ml Infusion spülen!  
Je nach Konzentration der Medikamente können in diesem Totraum relevante Mengen an Anästhetika verbleiben. Wenn Trägerlösung gestoppt oder Infusion aus einem andern Grund nicht läuft befindet sich unverdünntes Medikament in der Leitung. Es ist sehr gefährlich, wenn diese Menge zu irgendeinem Zeitpunkt „geflusst“ wird. Remifentanyl: Gefahr der Apnoe!

### **Technisches**

- Infusionsleitung: Totraum, Kompressionsvolumen
- Beschriften der Spritzen
- Rückschlagventile am richtigen Ort.
- Infusion im Blickfeld!
- Vene mit Venflon im Blickfeld!
- Nach Beenden der Infusion (Medikament im Totraum beachten - leeren!)
- Druckalarm verstehen!
- Höhenunterschied der Pumpe - hydrostatischer Druck.



## 14 Repetition

### Begriffe die sie nun begriffen haben!

- Clearance und  $t_{\frac{1}{2}}$ : Davon gibt es mehrere für unsere Medikamente.
- Steady State Konzentration (Beziehung zu Infusionsrate)
- Wirkortkonzentration - Verlauf nach einer Bolus Injektion
- Pharmakodynamik (Beziehung zwischen der Wirkort Konzentration und Wirkung)
- Kontext sensitive  $t_{\frac{1}{2}}$  (und die klinisch wichtige relevante Zeit)