

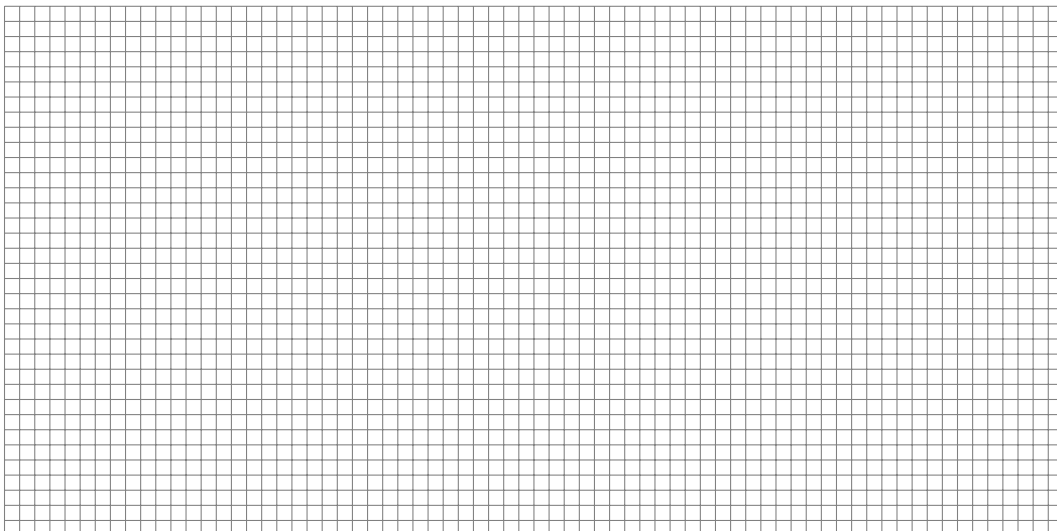
1 Elimination, Halbwertszeit

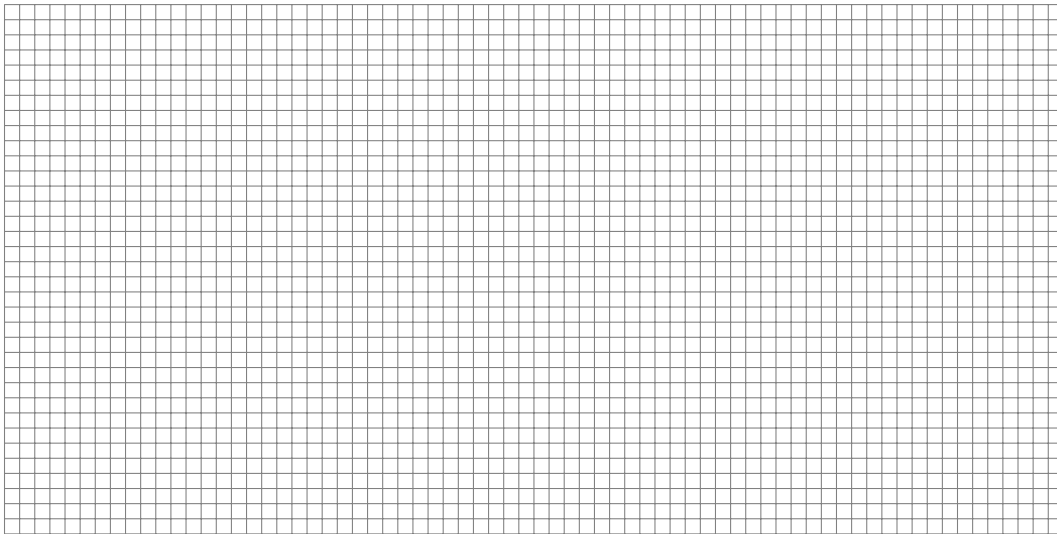
1.1 Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

Elimination

- Elimination aus Körper oder Elimination aus Blut?
- Konzentrationsabfall: Umverteilung und Metabolisierung
- Es kann aktive Metaboliten geben
- Fettlösliche Medikamente werden in Leber zu inaktiven, wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt
- Ausscheidung der wasserlöslichen Substanzen durch Niere
- Pharmakokinetik **quantifiziert** die Geschwindigkeit der Elimination

Halbwertszeit



Halbwertszeit: Mehrkompartiment Modelle**Halbwertszeit bei Mehrkompartiment Kinetik**

- Gleichzeitig verschieden schnelle Umverteilung
- Schnelle Umverteilung in Muskel (gut durchblutete Gewebe)
- Langsamere Umverteilung in Fettgewebe
- Elimination (Leber, Niere)
- Die Prozesse haben „eigene“ Halbwertszeit

Halbwertszeit ist von Dauer der Infusion abhängig!

- Dauer der Infusion ist der „Kontext“
- Je länger die Infusion dauert, desto mehr Medikament ist im Körper umverteilt, umso länger dauert die Elimination.
- Die aktuell gültige Halbwertszeit kann berechnet werden (Mit PK Modell)

2 Pharmakodynamik

Konzentration und Wirkung

Wichtige Definitionen:

Pharmakokinetik beschreibt, was der Körper mit dem Medikament macht.

Pharmakodynamik beschreibt, was das Medikament mit dem Körper macht.

Übertragung des Signals:

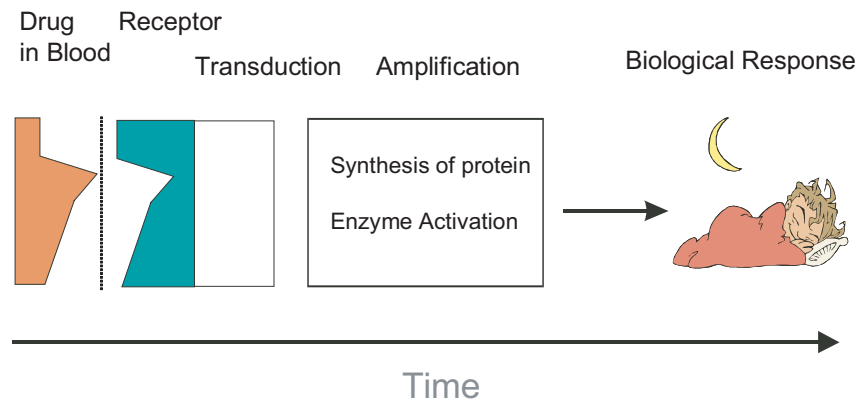
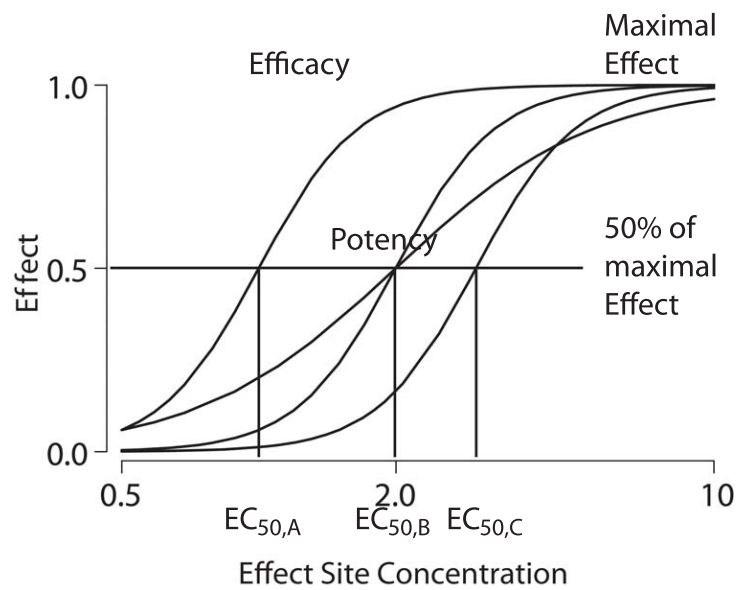


Abbildung 1: Es braucht Zeit bis sich die Wirkung, die mit einer bestimmten Plasmakonzentration korreliert sich etabliert hat.

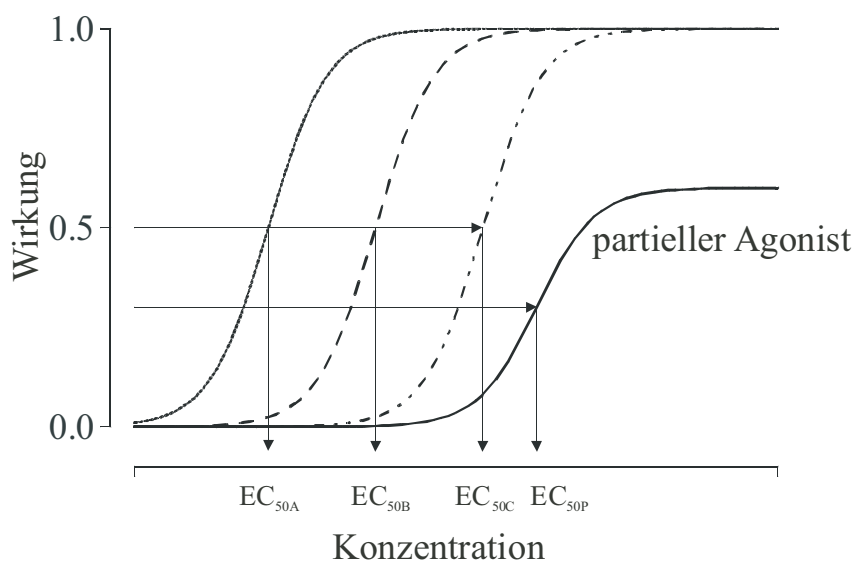
Pharmakodynamik - Begriffe

- Agonist, Antagonist, part. Antagonist, inverser Agonist
- Potenz
- Efficacy
- Steigung

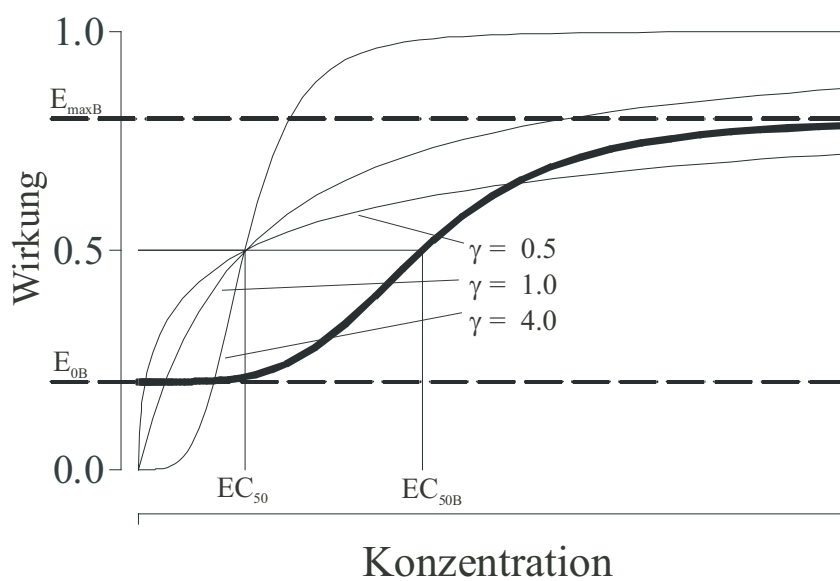
Potenz, Efficacy



Agonist, partieller Agonist



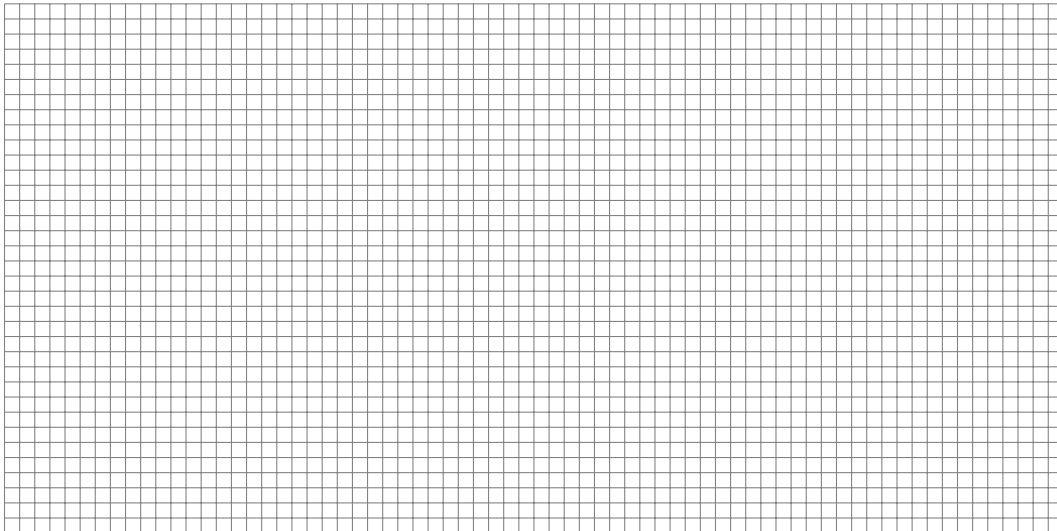
Potenz, Steigung



2.1 PD und Elimination

2.2 Elimination, Relevanter Konzentrationsabfall

Klinisch relevanter Konzentrationsabfall



3 i.v. Hypnotika

Propofol

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

Thiopental

- 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 behandelbar
- Kann bei Einleitung zu Myoklonus führen
- Wenig Atemdepression

Midazolam

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

4 i.v. Opiate

Fentanyl

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

Remifentanyl

- μ Agonist
- Direkte vasodilatierende Wirkung
- Wird durch Esterasen metabolisiert (nicht spezifische)
- Schneller Wirkeintritt: ($t_{peak} < 1mn.$)
- Kinetisch in „separate Liga“ - Sehr schnelle Elimination!

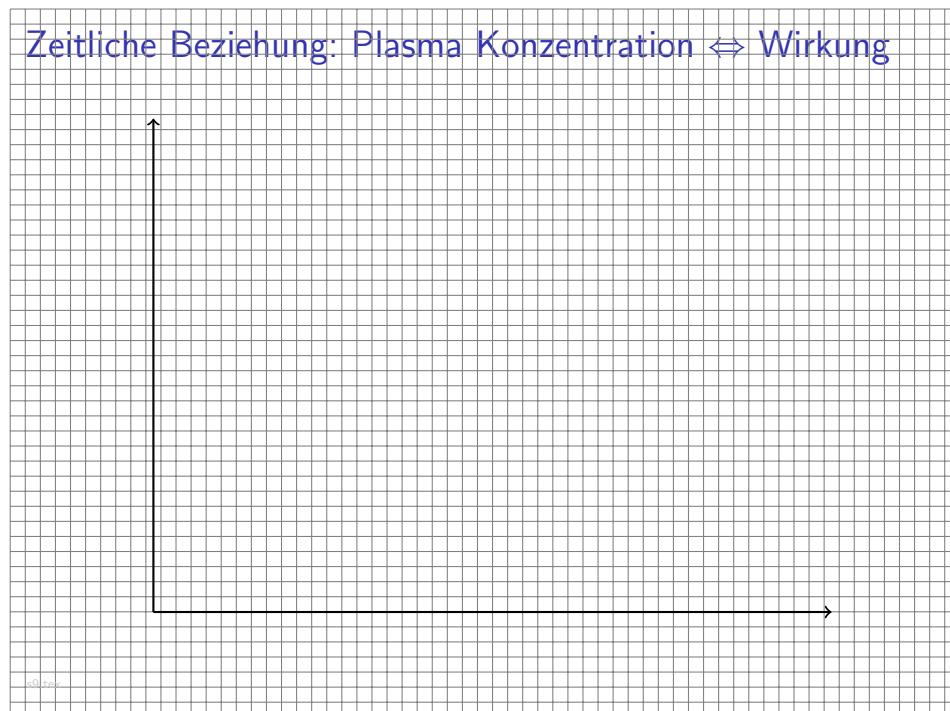
Alfentanil

- Schneller Wirkeintritt: ($t_{peak} < 1min.$)
- Bis 1 h Zufuhr, Elimination ähnlich Fentanyl
- Lange Infusionsdauer: CSDT ca. 50 min
- Könnte mehr eingesetzt werden!

Pethidin

- Hat strukturelle Ähnlichkeit mit Atropin. (Macht keine Miose)
- Metabolit Nor-Pethidine ist toxisch (Krämpfe)
- Bei Shivering.

5 Wirkortkonzentration



Konzentration am Wirkort

- Wirkort Konzentration hat direkte Beziehung zu Wirkung
- Im „Steady State“ sind Konzentration im Blut und Wirkort Konzentration gleich.
- Die Wirkortkonzentration steigt und fällt entsprechend dem Konzentrationsgradienten. (= Unterschied der Konzentrationen)

Bei der Beschreibung der Pharmakokinetik wurde auf die Konzentration des Medikamentes im Blut resp. Plasma Bezug genommen. Die Anästhetika entfalten ihre Wirkung aber nicht im direkt im Blut in einem anderen Kompartiment z.B. im Gehirn. Es braucht aber Zeit bis das Medikament vom Blut in dieses Kompartiment aufgenommen ist. Es gibt also ein weiteres Kompartiment, den Wirkort, das wir in unsere Überlegungen einbeziehen müssen.

Input, Konzentration, Wirkung

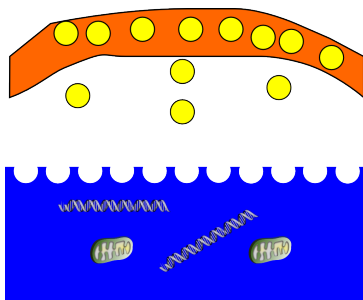


Abbildung 2: Es braucht Zeit bis sich die Wirkung, die mit einer bestimmten Plasmakonzentration korreliert sich etabliert hat. Initial hohe Konzentration im Blut, das Medikament hat den Rezeptor noch nicht erreicht

Wirkverlust \Leftarrow Konzentration

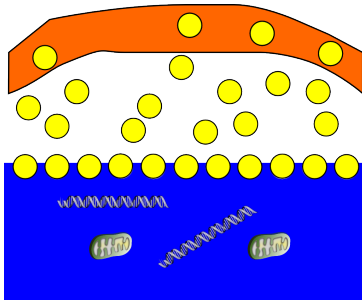
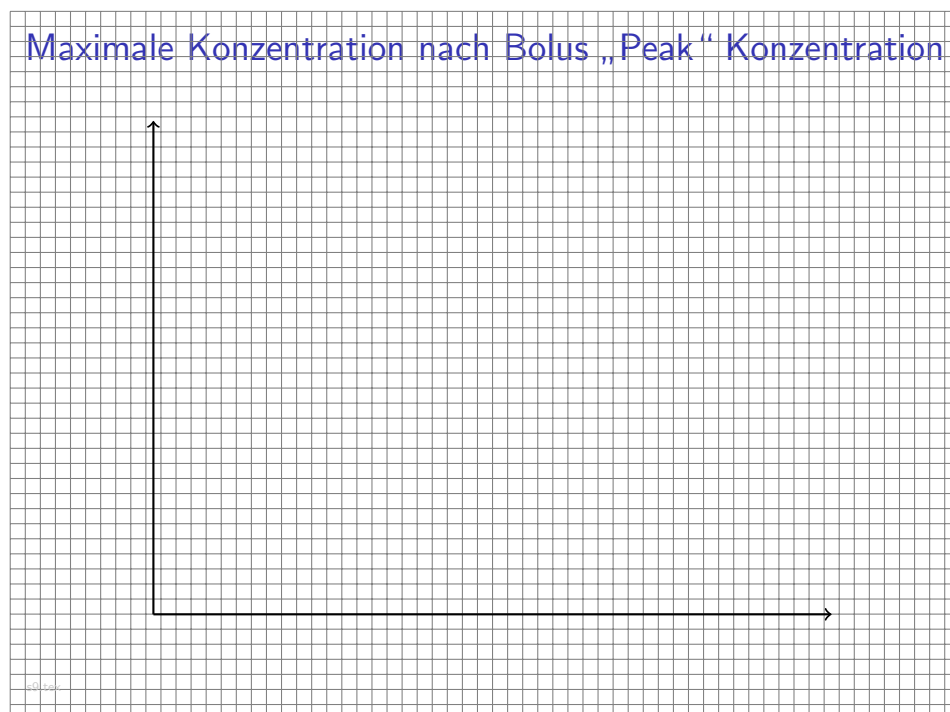


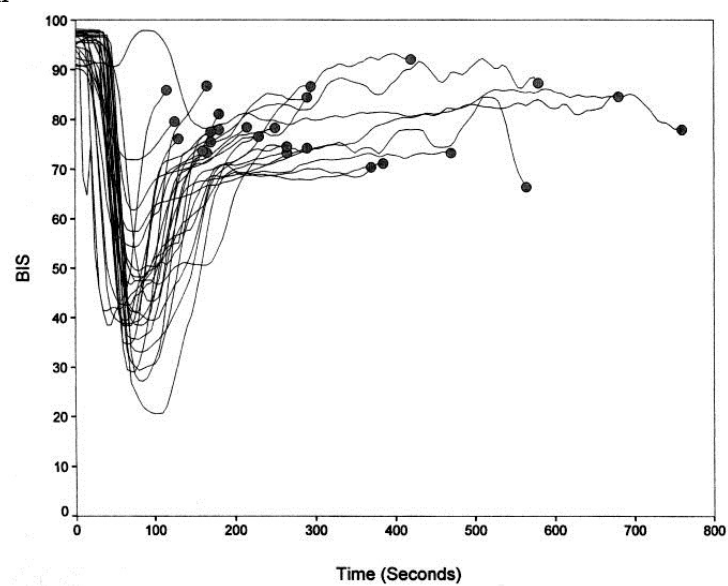
Abbildung 3: Die Konzentration im Blut sinkt. Dadurch entsteht ein umgekehrter Konzentrationsgradient.

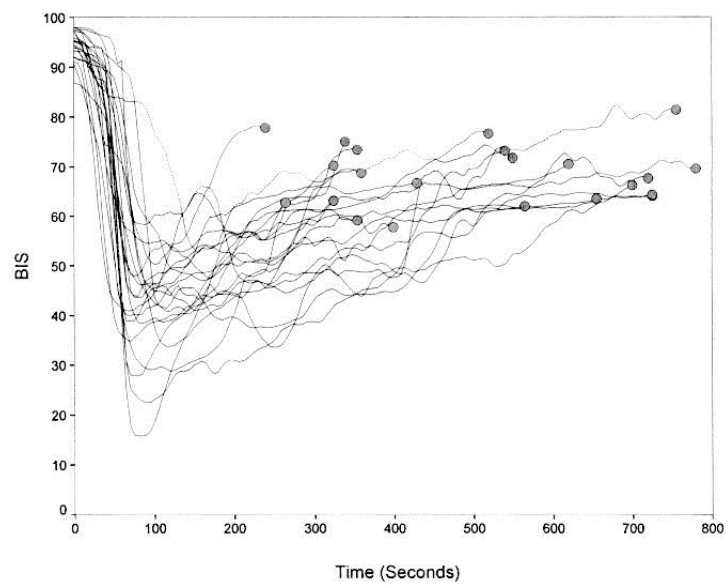
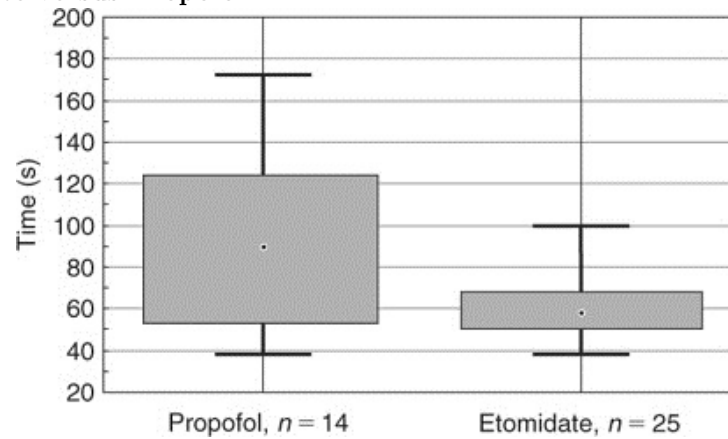
5.1 t_{peak}





T peak, Pentothal

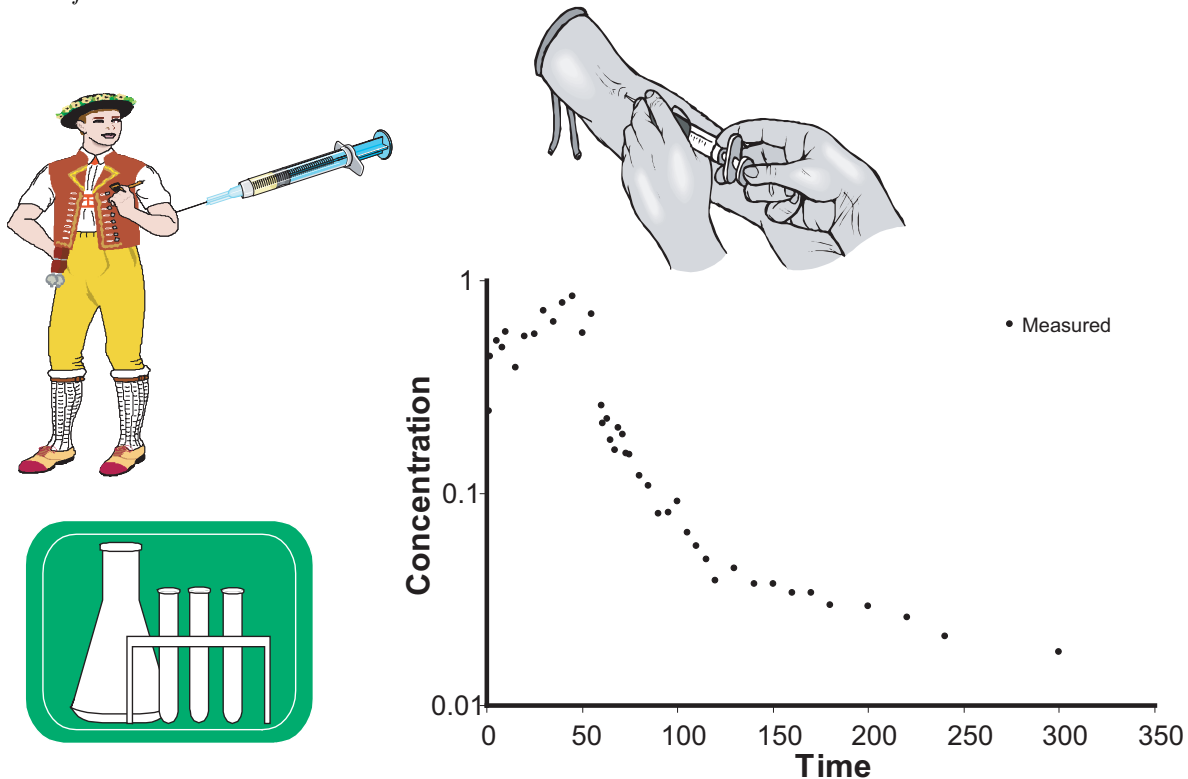


T peak, Propofol**T peak, Etomidate versus Propofol**

6 Pharmakokinetische Modelle

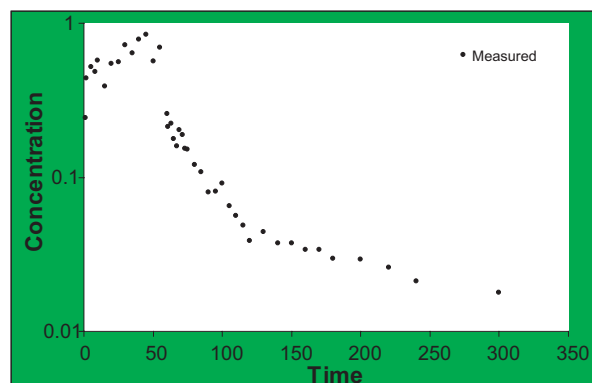
Kompartiment Modelle: Abstraktion

Ablauf einer PK Studie:



Herleitung von PK Modellen basiert auf:

- Bekanntem Input (z.B. meist eine konstante Infusion) und gemessenen Konzentrationen
- Nichtlinearer Regression zu Bestimmung der Modellparameter: $V_1, V_2, V_3, Cl_1, Cl_2, Cl_3$



Individualisieren!

- Es müssen viele „verschiedene“ Patientengruppen untersucht werden. (m/f, dick/dünn, alt/jung)
- Die Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Patienten müssen gesucht werden
- Für jeden zukünftigen Patienten können dann mit dem Modell die passenden Parameter berechnet werden. (siehe Eingabe in TCI)

7 Verwendung der Modelle: TCI

Verwendung der Modelle

- Dosierungsempfehlungen ausarbeiten.
- Extrapolieren - Interpolieren
- Simulieren
- In Computer einbauen: Computer kontrollierte Infusion (Target Controlled Infusion)

8 Praxis der TIVA

8.1 i.v. Applikation: TIVA / TCI

Material -

- i.v. Set Codan 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.)
- 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). Leitungen von Abteilung nur in Ausnahmefällen weiter benutzen. Leitung muss sicher laufen und während Betrieb eingesehen werden können.

Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)

1. In zwei 50ml Spritzen Propofol 1 %, Remifentanil $40 \frac{\mu g}{ml}$ (50 ml)
2. Infusionsset anschliessen. Verbindungen auf Dichtigkeit und festen Sitz überprüfen.
3. Ganzes Set luftfrei machen.
4. Propofol Spritze in die unterste Spritzenpumpe einspannen (Sitz der Spritze überprüfen)
5. Remifentanil Spritze in die zweitunterste Spritzenpumpe einspannen. (Sitz der Spritze überprüfen)

Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

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
3. Wählen des Modells (Meist Propofol/Remifentanil)
4. Bestätigen Propofol, überprüfen der eingegebenen Patientendaten und unterstes Modul wählen. An Spritzenpumpe Spritzengrösse und Medikamente überprüfen und bestätigen.
5. Dito für Remifentanil (Noch einmal Patientenangaben lesen und überprüfen!)

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.

Spritzenwechsel

1. Vorbereitete Spritze luftfrei machen.
2. An Spritzenpumpe "stop" drücken und Alarm unterdrücken.
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 -

Totraum der Leitung nach stoppen der TCI (vor Extubation/Entfernen der LMA) mit > 10 ml Infusion spülen! (Cave: > 50 mic Remifentanyl in Totraum!)

8.2 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

Vorbereitung

- Propofol 1% und Remifentanyl 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2 mg / 50 ml); TIVA-Infusionsset mit Rückschlagventilen verwenden.
- wenn Verlängerung nötig > immer dünne (50 cm) Verlängerung verwenden.
- Es braucht zusätzliche Rückschlagventile für die Infusion!

Venöser Zugang

- gute periphere Vene (optimal 16 G Venflon) oder via ZVK
- die Venflon-Punktionsstelle muss immer sichtbar sein, zumindest jederzeit sichtbar gemacht werden können
- wenn ZVK vorhanden > Zufuhr über ZVK
- die Medikamente immer ganz vorne zuführen - Totraum so klein als möglich halten. (Position des Rückschlagventils immer ganz patientennahe, und unmittelbar distal der Dreiweghähne - wichtig wenn die Leitung der Trägerlösung verlängert werden muss.)

Prinzip der Anästhesieführung

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

Dosierung / Zielkonzentrationen, Remifentanyl- Fentanyl

- vor Einleitung 200 μg 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 μg Fentanyl zusätzlich vor Schnitt.
- bei langen Operationen zu Beginn Kreislaufreaktionen (Hypertension, Tachykardie) mit Fentanyl behandeln (bei bariatrischen Eingriffen 1–2 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.

Vorsichtsmassnahmen am Anästhesie Ende

Je nach Infusionsgeschwindigkeit der Trägerlösung kann der gesamte Totraum am Ende der Anästhesie mit Remifentanyl gefüllt sein (u.U. > 50 ml). Könnte nach Extubation zu Apnoe führen! Deshalb: Nach **Stoppen der TCI – Leitung mit > 10 ml Infusion spülen!**

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.

9 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)