

└ Einleitung

└ Einleitung

Einleitung

- ▶ Das klassische Dosieren (ausserhalb Anästhesie) ist Input basiert – „Ich lege zum voraus fest, wie gross die Dosis pro KG sein muss?“
 - ▶ Dosis wird in regelmässigen Abständen verabreicht (z.B. 1x, 2x pro Tag)
 - ▶ Es wird (fälschlicherweise) angenommen, dass Dosis in eindeutiger Beziehung zur Wirkung steht.
 - ▶ Die rechtzeitige Erholung von der Wirkung („Aufwachen“) ist nicht wichtig!
- ▶ (Klassisches) Dosieren in Anästhesie: Bolus und Infusionsrate
 - ▶ Erwartung: Infusionsrate proportional zur Wirkung. (ist nur im SS so!)
 - ▶ Situations dosieren – Anpassen Dosis/Infusionsrate entsprechend der benötigten Wirkung.
 - ▶ Auch angepasste Dosis/Infusionsrate NICHT in eindeutiger Beziehung zu Wirkung!

- Wenn ich Gewicht berücksichtige nicht mehr weiterdenken?
Beispiel machen: 50 kg x 2 mg Propofol; 100 kg x 2 mg
- Was passiert mit dem Medikament nach Injektion, was passiert mit dem Medikament?
- Wichtig ist es die Wirkung zu beurteilen
Nicht Packungsprospekt = Input; Sondern, was braucht der Patient?
- Welche Ziele verfolgen sie? :: Schlaf, evt. schnell Einschlafen, Analgesie, Blutdruck, Herzfrequenz, schmerzfrei Aufwachen, genügend Atmen, Reflexe etc.

└ Grundlagen

└ Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

- ▶ Pharmakokinetik beschreibt was der Körper mit dem Medikament macht.
- ▶ Pharmakodynamik beschreibt was das Medikament mit dem Körper macht

- Beschreiben der zwei Sätze!
- Zeichnen: Blut - Organe - Umverteilung - Wirkort - Wirkung
- Wenn ein Medikament i.v. verabreicht wird, wird es im Blut verteilt, in verschiedene Organe verteilt und in einigen Organen metabolisiert. Der Körper „macht“ etwas mit dem Medikament.
- Am Wirkort entfaltet das Medikament seine Wirkung (Rezeptor). Das Medikament „macht“ etwas mit dem Körper.
- Cylinder: Kinetik - Input: Höhe des zentralen Kompartiments entspricht Konzentration, ist abhängig was der Körper mit dem Input macht.

- ▶ Bolus (Menge, „Dosis“, z.B. „mg“)
- ▶ Konzentration: Menge pro Volumen („ $\frac{\text{mg}}{\text{L}}$ “)
- ▶ Infusionsrate (Menge pro Zeit, Infusionsgeschwindigkeit, z.B. „ $\frac{\text{mg}}{\text{h}}$ “)

- Menge in ein Volumen: Substanz verteilt sich homogen \Rightarrow Konzentration. $V=10\text{L}$, 100 mg? 200 mg? - Umgekehrt: 500 mg, Konzentration: 50 mg/ L - Vol?; Zeigen: Nicht homogene Verteilung: sehr grosse VertVol. Scheinbares Verteilungsvolumen! Rechnerisch!
- Hohe Konzentration = hohe Wirkung. (Organ badet im Medikament das im Blut gelöst ist.)
- Dosis resp. Infusionsrate \neq Konzentration! (Cylinder: Custom 10 L, IR 10;; 10,30,100 ... dann Fentanyl: IR 2)
- Konzentrationsgradient beachten! Nach Stop, in welche Richtung bewegt sich das Medikament?
- Infusionsgeschwindigkeit: Volumen pro Zeit, Verdünnung des

└ Therapieziel Wirkung

└ Was sollten wir am „Infusionsgerät“
einstellen?

- ▶ Die Wirkung korreliert mit der Konzentration am Wirkort.
- ▶ Je mehr Medikament am Wirkort, desto höher die Konzentration.
- ▶ Mit einem Verdampfer für volatile Anästhetika werden Konzentrationen eingestellt!

- An Verdampfer stellen wir eine Konzentration ein
- Bei i.v. Anästhesie
- Simulation konstante Infusion Alfentanil:
15 min IR: 50 \Rightarrow Konz.: 64
bis 30 min. IR: 100 \Rightarrow Conc.: 92.5 dann wieder 50 \Rightarrow
KonZentration steigt eher an!

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Therapieziel Wirkung

└ Konzentration am Wirkort \Rightarrow WirkungKonzentration am Wirkort \Rightarrow Wirkung

- Rezeptoren - endliche Zahl
- Höhere Konzentration: Keine zusätzliche Wirkung
- Begriff der Potenz: \neq Stärke: Bedeutung - Zusammenhang zu Sensitivität
- Therapeutische Fenster
- Vorstellung haben wie die Kurve bei einem Patienten verläuft. Steilheit abschätzen.
- Verstehen warum aufwachen so unterschiedlich sein kann

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

- └ Input Beziehung zur Konzentration

- └ Bolus: Fixe „Menge“



- Zeichnen: 1 Kompartiment, Injektion, dann mit Cylinders.
- Konzentration fällt in jedem Intervall auf die Hälfte ab
- Zeichenn Abfall über Zeit

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Input Beziehung zur Konzentration

└ Konstante Infusion: Konstante (fixe) „Rate“



- Zeichnen: Minuten Intervall: Jede Minute wird eine bestimmte Menge verabreicht. 100 mg/min in 10 L
- Konzentration würde einfach ansteigen, wenn keine Elimination.
- Simulation mit Cylinder 1 Kompartiment ($Cl = 0$)
- Mit Elimination
- Auf X-y zeigen wie das passiert. (Behandelt eigentlich schon Elimination)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

- └ Input Beziehung zur Konzentration

Es ist etwas Komplexer!

Kompartimente zeichnen.

Zeigen, dass Medi in zentrale Kompartiment verabreicht werden

Zeigen der Verteilung

Weglassen der Umverteilung

Annahme, dass Elimination proportional zu Konzentration.

Cylinder: Propofol - IR: Erklären der Dicke der Pfeile = Menge.

└ Elimination, Umverteilung

└ Elimination, Grundsätzliches

- ▶ Eliminationsrate – Menge die pro Zeit eliminiert wird
- ▶ Eliminationsrate abhängig von der Konzentration
- ▶ Achtung: Die Zufuhrate ist mit einer konstanten Infusion konstant! Bei linearer Kinetik ist die Elimination aber abhängig von der Konzentration!

● ...

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Elimination, Umverteilung

└ Clearance: Volumen pro Zeit, z.B. $\frac{ml}{min}$ Clearance: Volumen pro Zeit, z.B. $\frac{ml}{min}$

- ▶ Beschreibt Volumen das pro Zeit „gereinigt“ wird.
- ▶ Proportionalitätskonstante: Eliminationsrate in Beziehung zu Konzentration.
- ▶ Wenn Konzentration hoch: Eliminationsrate hoch
- ▶ Wie hoch kann bei einer konstanten Zufuhr (Infusionsrate) die Eliminationsrate maximal werden? (Zufuhr und Elimination finden gleichzeitig statt.)

- Quadrat mit 3 er Unterteilung
- Jedes Teilvervolumen 1 l, Totalvolumen = 9 l
- Clearance ist 1l / min
- Wie lange geht es bis das ganze Volumen gereinigt.
- Simulation mit Cylinder: Dicke der Pfeile zeigen.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Input und Elimination

└ Steady State Konzentration

- ▶ Abhängig von Infusionsrate und ?
- ▶ Warum geben wir Katecholamine nicht mit TCI?

Rise2SS.xls

- ▶ Propofol wird mit 6 mg/kg/h einem 70 Kilo Patienten infundiert.
- ▶ Was müssen sie wissen, damit sie berechnen können wie hoch die Konzentration ist?

$$C_{ss} = \frac{R}{Cl}$$

Clearance ist eingeschränkt?

- ▶ Summe der Volumina
- ▶ Auch Proportionalitätskonstante! (Menge von Medikament im Körper und Konzentration)

- Summe der Volumina
- Kann sehr gross werden, wenn Medikament in Gewebe angereichert.

└ Elimination, Halbwertszeit

└ 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

- Elimination wird meist als „Kleinerwerden der Konzentration“ des Medikamentes im Blut quantifiziert!
- Meist denkt man dabei an die Elimination des Medikamentes aus dem „Wirkort“, d.h. „Kleinerwerden“ der Wirkung.
- Elimination ist aber im Grunde genommen das „Verschwinden“ des Medikamentes aus dem Körper

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Elimination, Halbwertszeit

└ Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

└ Halbwertszeit



- Halbwertszeit wird oft als „Mass“ für Eliminationsgeschwindigkeit verwendet
- Zeigen was Halbwertszeit bedeutet.
- Zeichnen eines Kompartimentes: Elimination verändert sich. (Es wird immer die Hälfte eliminiert)
- Wesentlich: $t_{\frac{1}{2}}$ bleibt konstant
- Mathematische Beziehung zwischen Clearance und $t_{\frac{1}{2}}$

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Elimination, Halbwertszeit

└ Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

└ Halbwertszeit: Mehrkompartiment Modelle

- Zeichnen: Drei Kompartiment Modell - mit drei Clearance Werten
- Gleichzeitig wirken drei Clearance. Zu Beginn $\Delta Conc$ grösser
- Es gibt definierte $t_{\frac{1}{2}}$: Achtung $2 * t_{\frac{1}{2}} \neq \frac{C_0}{4}$!
- Wenn Zentrales Kompartiment bei 1 Komp aufgefüllt wird, immer wieder dieselbe Ausgangssituation
bei Mehrkompartiment ist das ganz anders. Die Halbwertszeit wird anders sein.
- Mit Cylinder zeigen. 1 Komp auffüllen, 3 Komp auffüllen.
10 l, 20l, 200l, 2,1,0.5 : Bolus: von 50 = Konz 5; Nach $t_{1/2}$ wieder Bolus 25 ...

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Elimination, Halbwertszeit

└ Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

└ 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

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Elimination, Halbwertszeit

└ Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

└ Halbwertszeit ist von Dauer der Infusion abhängig! (Kontext sensitive Halbwertszeit)

Halbwertszeit ist von Dauer der Infusion abhängig!
(Kontext sensitive Halbwertszeit)

- ▶ 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)

- Excel: Dauer der Infusion: Halbwertszeit wird länger.
SimInfCSHT.xls
- Excel sheet mit Kurven: CSDTSimPropRemi.xls

2019-01-16

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Pharmakodynamik

└ Pharmakodynamik - Begriffe

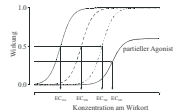
Pharmakodynamik - Begriffe

- ▶ Agonist, Antagonist, part. Antagonist, inverser Agonist
- ▶ Potenz
- ▶ (max.) Wirksamkeit (Efficacy)
- ▶ Steigung

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Pharmakodynamik

└ Potenz, Wirksamkeit (Efficacy)



Alle Begriffe erklären.

Die Steigung ebenfalls einzeichnen.

Agonist und Antagonist haben eine ganz andere Wirkung am Rezeptor. Agonist bindet sich und entfaltet eine Wirkung. Der Antagonist bindet sich an den Rezeptor und bewirkt nichts. Falls eine gewisse (partielle) Wirkung entfaltet wird spricht man von einem partiellen Agonisten.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Pharmakodynamik

└ Elimination, Relevanter Konzentrationsabfall

└ Klinisch relevanter Konzentrationsabfall

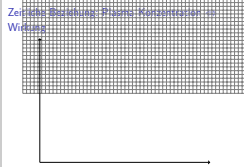
Klinisch relevanter Konzentrationsabfall



- Sigmoide Kurve: Keine fixe Konzentration, keine fixe Zeit:
Wenn Konzentration um 70% abfallen muss damit Patient
z.B. erwacht, dann ist diese Zeit relevant.
- Excel Simulation - Vergleich von verschiedenen Kurven.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ Zeitliche Beziehung: Plasma Konzentration
⇔ Wirkung

- Bolus Gabe
- Darstellen, dass Konzentration zu Beginn hoch, Wirkung tief.
- Dieselbe Wirkung bei verschiedenen Konzentrationen
- Keine eindeutige Beziehung zw. Konzentration und Wirkung.
- Infusion: Verlauf er Konzentration
Um so weniger zwischen Infusionsrate und Wirkung

└ Wirkortkonzentration

└ Konzentration am Wirkort

- ▶ Die Blutkonzentration hat keine direkte Beziehung zur Wirkung
- ▶ Das Medikament am Wirkort (Wirkortkonzentration) ist verantwortlich für Wirkung
- ▶ Im „Steady State“ sind Konzentration im Blut und Wirkort Konzentration gleich.
- ▶ Die Wirkortkonzentration steigt und fällt entsprechend dem Konzentrationsgradienten. (→ Unterschied der Konzentrationen)

- Mit Cylinder das Effect Kompartiment zeigen.
- Simulation mit einem Bolus
- Simulation mit konstanter Infusion
- Simulation die zeigt, dass mit Bolus die Plasmakonzentration „überschossen“ werden muss.

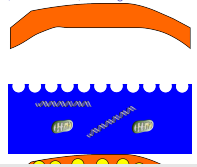
2019-01-16

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ Input, Konzentration, Wirkung

Input, Konzentration, Wirkung

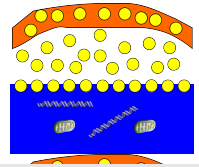


Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ Wirkverlust \Leftarrow Konzentration

Wirkverlust \Leftarrow Konzentration



Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ t_{peak} └ Maximale Konzentration nach Bolus „Peak“
KonzentrationMaximale Konzentration nach Bolus – Peak
Konzentration

- Kurve für Bolus - C_e
- Zeigen der t_{peak} ; Wenn Bolus verdoppelt wie lange geht es bis maximale Konzentration erreicht?
- Zeigen, dass mit doppeltem Bolus, gleiche Kurve aber doppelt so hoch
- Ist der Wirkeintritt bei Verdoppelung der Konzentration schneller? (Esmeron)
- Zeigen, dass Wirkeintritt, definiert als Zeit bis zu einer Konzentration schneller.
- Noch einmal mit Cylinders zeigen
- FentanaBolus.xls

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ t_{peak} └ Zeit \Leftrightarrow Wirkung: Erhöhung der DosisZeit \Leftrightarrow Wirkung: Erhöhung der Dosis

- Submaximale Konzentration mit geringen Bolus
- Zweite submaximale Dosis
- Dritte supramaximale Dosis
- Vierte supramaximale Dosis: Maximale Wirkung gleich: t_{peak} nicht erkennbar.
- Zusammenfassen: Mit derselben Infusionsrate können die Konzentrationen verschieden sein. Für die C_e gilt dies sogar noch mehr. (RiseToSS.xls zeigt den Verlauf bei konstanter Infusion.)

2019-01-16

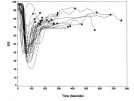
Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ t_{peak}

└ T peak, Pentothal

T peak, Pentothal



2019-01-16

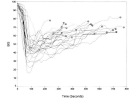
Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ t_{peak}

└ T peak, Propofol

T peak, Propofol



2019-01-16

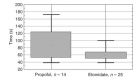
Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Wirkortkonzentration

└ t_{peak}

└ T peak, Etomidate versus Propofol

T peak, Etomidate versus Propofol



Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

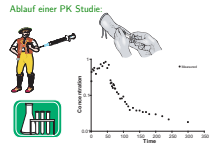
└ Pharmakokinetische Modelle

└ Kompartiment Modelle: Abstraktion

- Zeichne: Pictogramm Mensch: Spritze: Injektion \Rightarrow xy Grafik mit Konzentrationsverlauf.
- Es gibt Formeln die Kurven ergeben. (z.B.
$$C = (Dosis * Gewicht)^t$$
)
- Formel kann nicht jede Form haben da: z.B. Konzentration fällt ab, Abfall abhängig von Konzentration etc.
- Was abläuft bei der graphischen Darstellung kann als Formel ausgedrückt werden.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Pharmakokinetische Modelle



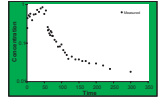
- Ablauf zeigen: Menschen, mehrere Individuen
- In die Grafik zeichnen.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Pharmakokinetische Modelle

Herleitung von PK Modellen basiert auf:

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



Beachte den Text im Manuskript.

Bei der Simulation die verschiedenen Parameter verändern und auf die Veränderung der Kurve aufmerksam machen.

Die Schüler sollen die Kurve durch die Datenpunkte im Manuskript einzeichnen.

└ Verwendung der Modelle: TCI

└ Verwendung der Modelle

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

- Aufgrund der Modelle entstanden die Empfehlungen für Remifentanyl
- Extrapolieren gefährlich. Adipöse - Alter
- Zeigen: Wie sieht Roberts Schema aus
- Mit Cylinder zeigen was bei TCI passiert.

└ Themen aus den ersten 4 Stunden.

- Kinetik und Empfindlichkeit.
- Zeitachse und Konzentration - erst nach einer Viertelstunde.
- Die Zufuhr ist konstant, die Eliminationsrate nimmt zu bis C_{ss} .
- Abhängigkeit von der Dauer der Zufuhr
- Die Wirkung wird weit grösser!

- ▶ 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. $6 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg} \cdot \text{h}}$).
- ▶ 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?

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Propofol (Di-isopropylphenol)

Propofol (Di-isopropylphenol)

- ▶ Vasodilatation - Ausgeprägter Blutdruckabfall (bei alten und hypovolämen Patienten)
- ▶ Angenehmer Schlaf - „angenehme Träume“
- ▶ antiemetische Wirkung (wenn für Unterhalt der Anästhesie gebraucht.)
- ▶ antipruritisches
- ▶ Propofol - Infusionssyndrom (Metabolische Azidose, Herzversagen, akute Niereninsuffizienz, Rhabdomyolyse), vor allem bei Kleinkindern und bei Verabreichung über lange Zeit in hohen Infusionsraten beschrieben. Wenn nicht erkannt, Verlauf tödlich!
- ▶ In Fett Emulsion (Sojabohnenöl) gelöst.
- ▶ Allergy gegen Soja oder Eier keine Kontraindikation
- ▶ Wird auch während Schwangerschaft und für Sectio eingesetzt
- ▶ Verschiedene Galeniken! (Na-EDTA, Bisulfit)

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Thiopental

Thiopental

- ▶ Negativ inotrop (weniger Afterload Senkung als Propofol)
- ▶ Gute antikonvulsive Eigenschaft (schon 25 - 50 mg)
- ▶ Reduziert Hirn-Metabolismus
- ▶ Kurze Wirkung nach einer Einzeldosis
- ▶ Langsame terminale Elimination
- ▶ Für kontinuierliche Gabe nicht geeignet
- ▶ Gefahr der Gefäßschädigung bei intraarterieller Injektion
- ▶ Kontraindiziert bei Porphyrrie

- Stimulation der Amino Laevulin Säure Synthase - Beginn der Häm Synthese stimuliert!

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Etomidate

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

- Es wird ein Enzym - 11β -Hydroxylase - und damit die Nebenniere gehemmt .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Midazolam

Midazolam

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

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Ketamin

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)

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

- ▶ Propofol
- ▶ Thiopental
- ▶ Etomidate
- ▶ Midazolam
- ▶ Ketamin
- ▶ Dexmedetomidine

- Propofol

- .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Hypnotika

└ Dexmedetomidine

Dexmedetomidine

- ▶ α^2 Agonist
- ▶ Induziert „Schlaf“ aus dem Patienten weckbar. (Wirkung via Locus coeruleus)
- ▶ Kann Bradykardie bewirken: Zentrale Sympathikolyse + Baroreflex (Bolusgabe!)
- ▶ Bei Bolusgabe direkte periphere α Rezeptoren bedingte Vasokonstriktion mit (kurzzeitiger) Hypertonie möglich.
- ▶ Zulassung für Sedation auf der Intensivstation.

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Gebräuchliche Opiate

- ▶ Fentanyl
- ▶ Remifentanyl
- ▶ Alfentanil
- ▶ Pethidin

● -

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Fentanyl

- ▶ μ Agonist
- ▶ t_{peak} ca. 3.5 min.
- ▶ terminale Halbwertszeit: > 7h
- ▶ Potenz: (50)

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Gebräuchliche Opiate

- ▶ Fentanyl
- ▶ Remifentanyl
- ▶ Alfentanil
- ▶ Pethidin

● -

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Remifentanyl

- ▶ μ - Agonist
- ▶ Direkte vasodilatierende Wirkung
- ▶ Wird durch Esterasen metabolisiert (nicht spezifische)
- ▶ Schneller Wirkeintritt: ($t_{1/2\text{el}}$ \approx 1.5min.)
- ▶ Kinetisch in „separater Liga“ - Sehr schnelle Elimination!
- ▶ Potenz: (40)

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Gebräuchliche Opiate

- ▶ Fentanyl
- ▶ Remifentanyl
- ▶ Alfentanil
- ▶ Pethidin

● -

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Alfentanil

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

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ Gebräuchliche Opiate

- ▶ Fentanyl
- ▶ Remifentanyl
- ▶ Alfentanil
- ▶ Pethidin

● -

● .

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Anästhetika (im engeren Sinne)

└ i.v. Opiate

└ 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!

- Grössere Mengen sollten nicht gegeben werden.
- Wird zuviel eingesetzt!
- Indiziert bei Shivering

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Anästhesie mit TCI

└ Indikation für i.v. Anästhesie mit TCI

Indikation für i.v. Anästhesie mit TCI

- ▶ 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

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Anästhesie mit TCI

└ Kontraindikationen für i.v. Anästhesie mit TCI

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

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Anästhesie mit TCI

└ Prinzip der Anästhesieführung mit TCI

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)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Anästhesie mit TCI

└ Dosierung / Zielkonzentrationen Propofol

Dosierung / Zielkonzentrationen Propofol

- ▶ grundsätzlich die Wirkung eintitrieren → sehr vorsichtig bei älteren Patienten
- ▶ Bei Patienten > 65 Jahre (biologisch) mit $2\mu\text{g/ml}$ 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 ($6-8\mu\text{g/ml}$)
- ▶ Intraoperative Propofolgabe gemäss BIS (40-60) oder klinischen Zeichen der Wachheit (in erster Linie Reaktion auf Ansprechen)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Anästhesie mit TCI

└ Dosierung / Zielkonzentrationen, Remifentanyl - Fentanyl

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 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, Fentanyl bis 1-2 h vor Ende der Operation

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Material - i.v. Applikation: TIVA / TCI

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

- Wenn kein spezielles Set vorhanden, sollte immer gleich vorgegangen werden - gleiche Verlängerungen, gleich zusammen gesetzt.
- Rückschlagventile sind m.E. ein Muss!
- Compliance der Verlängerungen.

Photo resp. Zeichnung

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Grundsätze - *i.v. Applikation: TIVA / TCI*

- ▶ 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

Zeichnen eines Systems! Venflon - Evt. kurze Verlängerung
= Flexibilität, Zufuhr der zwei Medikamente, Absicherung des
zurückfliessens - Gegenseitiges zurückfliessen bei zwei Medikamen-
ten.

Bedeutung der Trägerlösung. **Zeichnung**

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Venöser Zugang - *i.v. Applikation: TIVA / TCI*

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

- Bedeutung des i.v. Zugangs: keine Monitoring!
- Kann jederzeit „unterbrochen“ werden.
- Sicht auf Leitung extrem wichtig! (fehlen ist m.E. relative KI)

Photo

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)

Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)

1. In zwei 50ml Spritzen Propofol 1 %, Remifentanyl (z.B.) 40 μ g (50 ml)
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)
5. Infusionsset anschliessen. Verbindungen auf Dichtigkeit und festen Sitz überprüfen.

- Bedeutung der Verdünnung!

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

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/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!)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Anschliessen und Starten der TCI

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.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Spritzenwechsel

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.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Anästhesie Ende - *i.v. Applikation: TIVA / TCI*

- ▶ Dreiwegehahn drehen (verschliessen) und Leitung (Anästhetikazufuhr) diskonnektieren.
- ▶ Totraum der verbleibenden Infusionsleitung (kurze Verlängerung etc.) mit > 10 ml Infusion spülen!

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Praxis der TIVA

└ i.v. Applikation: TIVA / TCI

└ Technisches

Technisches

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

.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

└ Repetition

└ Begriffe die sie nun begriffen haben!

Begriffe die sie nun begriffen haben!

- ▶ Clearance und $t_{1/2}$: 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 $t_{1/2}$ (und die klinisch wichtige relevante Zeit)