

# Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

6. Januar 2021

## 1 Einleitung

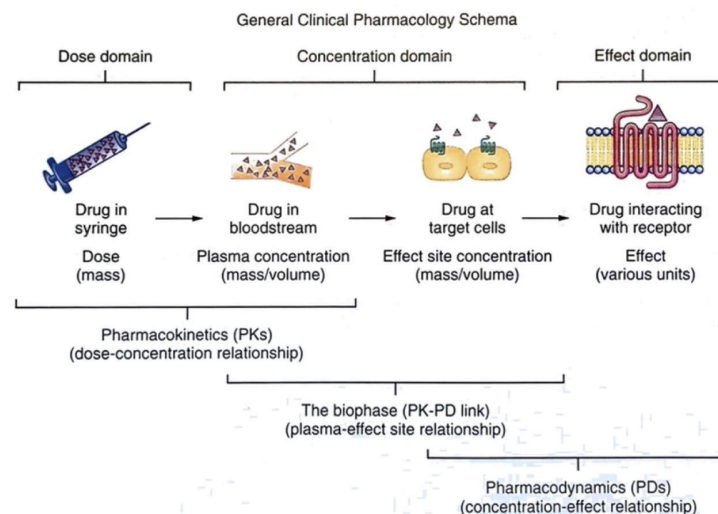
In der Anästhesie dosieren wir die (meisten) Medikamente entsprechend einer gemessenen oder beobachteten Wirkung. Die Zufuhr (Dosis oder Infusionsrate oder Konzentration) wird deshalb während einer Anästhesie immer wieder angepasst. Dabei kommt die *zeitliche* Dimension des Dosierens ins Spiel. Diese Dimension wird in andern Bereichen der Medizin beim Dosieren weniger explizit berücksichtigt:

- Das klassische Dosieren (ausserhalb Anästhesie) ist Input basiert = „Ich lege zum voraus fest, wie gross die Dosis pro KG sein muss?“  
Über den (exakten) zeitlichen Verlauf der Konzentration resp. Wirkung wird weniger nachgedacht.
  - 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!
  - Man nimmt an, dass bei genügender Dosierung der Therapieerfolg eintritt. Beurteilung des Therapieerfolgs häufig „binär“ d.h. Erfolg oder Nichterfolg

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beschreiben zusammen den Prozess von der Applikation (Aufnahme) des Medikamentes bis zur Wirkung. Dies beinhaltet Aufnahme in Blut (bei oraler Applikation), zeitlicher Verlauf der Konzentration im Blut (Umverteilung, Elimination), zeitlicher Verlauf der Aufnahme und Elimination des Medikamentes in den und aus dem Wirkort sowie die Beziehung zwischen der Konzentration am Wirkort und der Wirkung.

In der Anästhesie dosieren wir die (meisten) Medikamente entsprechend einer gemessenen oder beobachteten Wirkung. Die Zufuhr (Dosis oder Infusionsrate oder Konzentration) wird deshalb während einer Anästhesie immer wieder angepasst. Dabei kommt die *zeitliche* Dimension des Dosierens ins Spiel. Diese Dimension wird in andern Bereichen der Medizin beim Dosieren weniger explizit berücksichtigt:

- (Klassisches) Dosieren in Anästhesie: Bolus und Infusionsrate
  - Man beginnt evt. mit Bolus (adaptiert gemäss z.B. Gewicht) oder startet mit einer Infusionsrate (wieviel?)
  - Erwartung: Infusionsrate proportional zur Wirkung. (ist nur im SS so!)
  - Situatives dosieren = Anpassen Dosis/Infusionsrate entsprechend der benötigten Wirkung.
  - Auch angepasste Dosis/Infusionsrate NICHT in eindeutiger Beziehung zu Wirkung!



Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beschreiben zusammen den Prozess von der Applikation (Aufnahme) des Medikamentes bis zur Wirkung. Dies beinhaltet Aufnahme in Blut (bei oraler Applikation), zeitlicher Verlauf der Konzentration im Blut (Umverteilung, Elimination), zeitlicher Verlauf der Aufnahme und Elimination des Medikamentes in den und aus dem Wirkort sowie die Beziehung zwischen der Konzentration am Wirkort und der Wirkung.

## 2 Grundlagen

### Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

- Pharmakokinetik beschreibt was der Körper mit dem Medikament macht. Aufnahme, Verteilung und Elimination des Medikamentes. Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Konzentration.
- Pharmakodynamik beschreibt was das Medikament mit dem Körper macht. Beziehung zwischen der (Wirkort-) Konzentration und der Wirkung.

### Begriffe, Definitionen

- Bolus (Menge, „Dosis“, z.B. „mg“)
 

Dosis bezieht sich auf die Menge (Gewicht) der wirksamen Substanz. Achtung die injizierbaren Medikamente sind in einer Flüssigkeit gelöst.
- Konzentration: Menge pro Volumen („ $\frac{mg}{l}$ “)
 

Konzentration des Medikamentes im Blut, am Wirkort. Direkte Beziehung zwischen der Konzentration am Wirkort und der Wirkung.
- Infusionsrate (Menge pro Zeit, Infusionsgeschwindigkeit, z.B. „ $\frac{mg}{h}$ “)
 

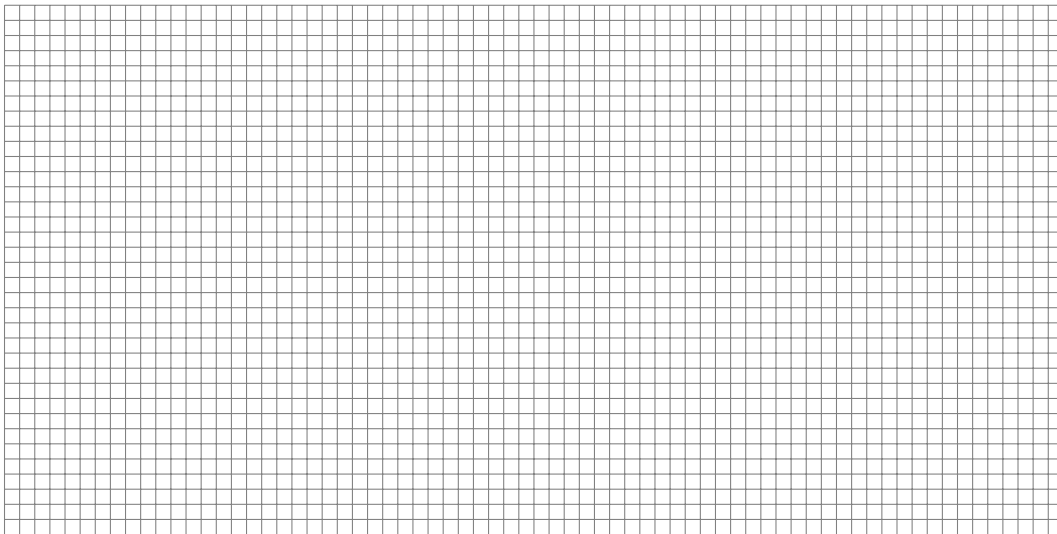
Menge pro Zeit. Die Zeit ist auch bei Bolusgaben zu berücksichtigen. Je häufiger die Bolusgabe repetiert wird, desto höher wird die erreichte Konzentration sein. Auch bei repetitiven Bolusgaben wird eine „Steady State“ Konzentration erreicht.

### 3 Therapieziel Wirkung

Was sollten wir am „Infusionsgerät“ einstellen?

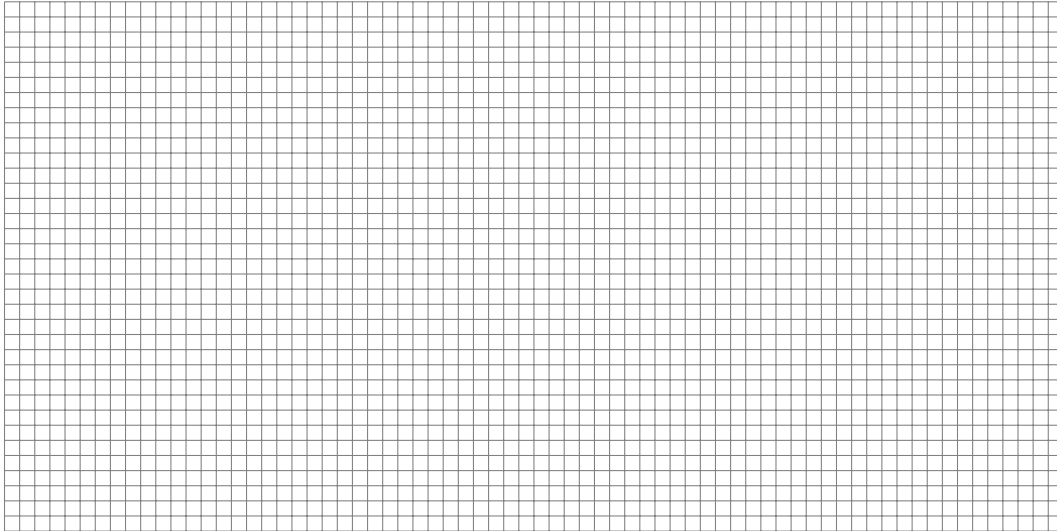
- Die Wirkung korreliert mit der *Konzentration am Wirkort*. Bei normalen Spritzenpumpen kann aber nur die Infusionsrate eingestellt werden!.
- Je mehr Medikament am Wirkort, desto höher die Konzentration.
- Mit einem Verdampfer für volatile Anästhetika werden Konzentrationen eingestellt!

**Konzentration am Wirkort  $\Rightarrow$  Wirkung**



## 4 Input Beziehung zur Konzentration

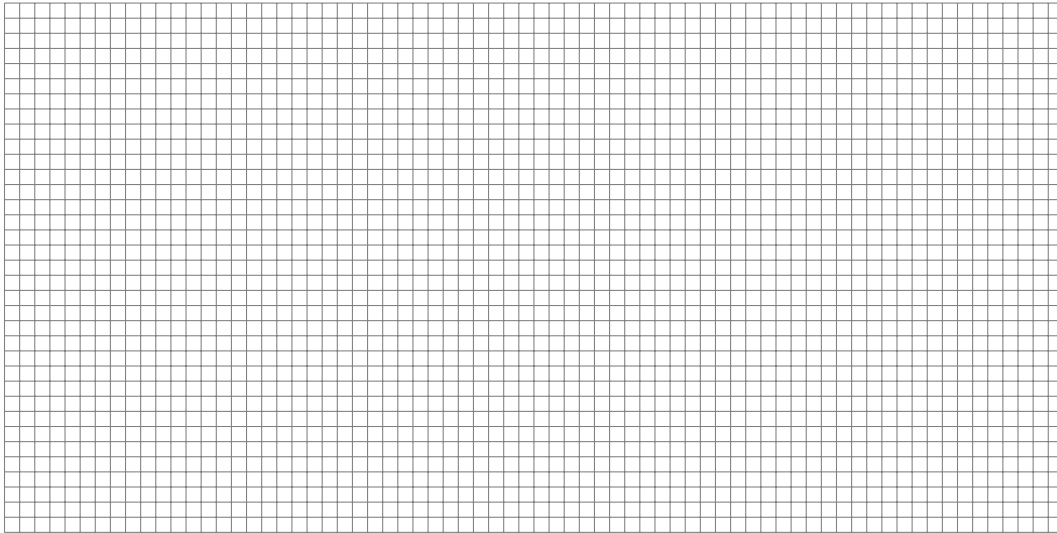
**Bolus: Fixe „Menge“**



Unmittelbar nach i.v. Injektion ist die Konzentration im Blut am höchsten. (theoretisch:  $\frac{Dosis}{Blutvolumen}$ ). Im Gehirn resp. im Gewebe ist aber noch kein Medikament angekommen. Wirkeintritt ist verzögert gegenüber Verlauf der Blutkonzentration.

Konzentration im Blut fällt exponentiell ab. Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls ist abhängig vom Medikament.

### Konstante Infusion: Konstante (fixe) „Rate“



Eine konstante Zufuhr(rate) hat nicht einfach eine konstante Konzentration zur Folge. Die Zufuhr muss im Zusammenhang mit der Elimination betrachtet werden (siehe Elimination!) Da die Elimination(rate) proportional zur Konzentration ist, steigt die Konzentration bei konstanter Zufuhr initial an.

Wie lange steigt die Konzentration an?

## 5 Elimination, Umverteilung

Die Medikamenten Konzentration im Blut fällt ab, weil das Medikament (aus dem Körper) eliminiert, metabolisiert und umverteilt wird. *Elimination* kann aber im pharmakokinetischen Sinne auch allgemein den „Abfall“ der Konzentration beschreiben. Es gibt verschiedene Begriffe mit denen die Elimination quantifiziert wird: Halbwertszeit, Clearance, Eliminationsrate. Keiner dieser Begriffe beschreibt alleine genügend ob die Konzentration in einer gegebenen Situation schnell oder langsam abfällt. Ein sehr wichtiger, die Elimination beschreibender Prozess ist die *Clearance*. Die *Kontext sensitiven Konzentrationsabfallzeiten* (siehe weiter hinten) beschreiben den Konzentrationsabfall resp. die Elimination umfassend.

### Elimination, Grundsätzliches

- Eliminationsrate = Menge die pro Zeit eliminiert wird
- Eliminationsrate abhängig von der Konzentration

Dies gilt für (alle) Anästhetika. Im Rahmen von klinisch „sinnvollen“ Konzentrationen ist die Kapazität der Eliminationsprozesse nicht ausgeschöpft. Deshalb wird mehr eliminiert, wenn die Konzentration höher ist. Man spricht in diesem Falle von *linearer* Kinetik.

Es gibt auch *nicht lineare* Kinetik! Wie würde die Konzentration bei *nicht linearer* Kinetik (Eliminationsrate unabhängig von Konzentration!) abfallen? Beispiel?

- Achtung: Die *Zufuhr*rate ist mit einer konstanten Infusion konstant! Bei linearer Kinetik ist die Elimination aber abhängig von der Konzentration!

**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 gleichseitig statt.)

## 6 Input und Elimination

### Steady State Konzentration

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

### Verteilungsvolumen

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

Um die Eliminationsgeschwindigkeit zu beurteilen, müssen *Verteilungsvolumen* und die *Clearance* zusammen betrachtet werden. Der initiale Konzentrationsabfall ist aber eine Folge der Umverteilung des Medikamentes (aus dem Blut) und die Grösse des Verteilungsvolumens spielt eine dabei eine Rolle.

## 7 Elimination, Halbwertszeit

### 7.1 Elimination, Context sensitive Halbwertszeit

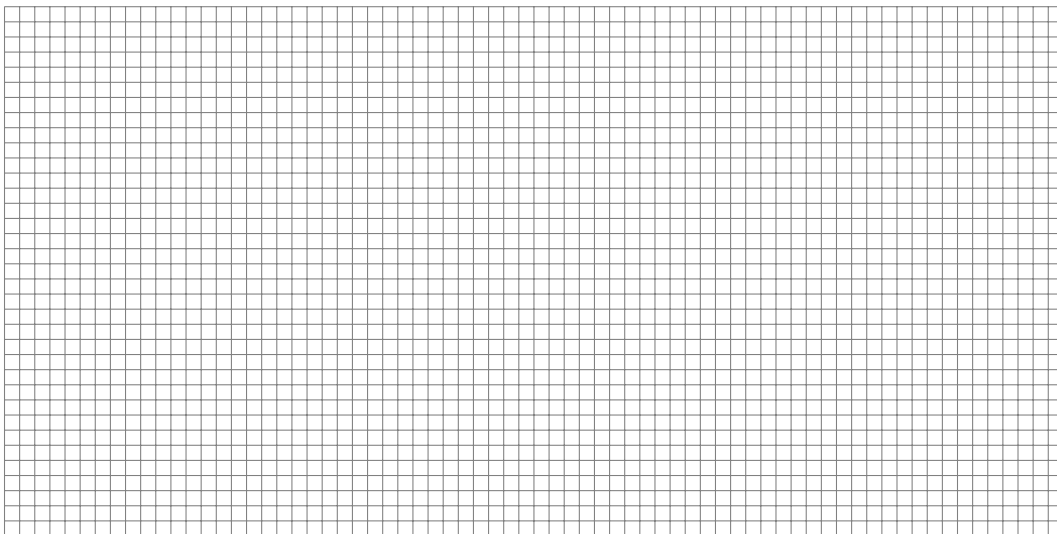
Mit der *Halbwertszeit* ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) wird die Geschwindigkeit von (biologischen) Prozessen beschrieben. Beim radiokativen Zerfall ist die Aktivität nach einer  $t_{\frac{1}{2}}$  halbiert. Nach zwei  $t_{\frac{1}{2}}$  beträgt die Aktivität noch die Hälfte der Hälfte d.h. ein Viertel.

Diese Überlegungen lassen sich nicht direkt auf den Konzentrationsabfall von Medikamenten übertragen. Die einzelnen Umverteilungsprozesse können ebenfalls mit  $t_{\frac{1}{2}}$  beschrieben werden doch ist die Bedeutung nicht dieselbe wie beim radiokativen Zerfall. Deshalb soll die *Elimination* etwas allgemeiner betrachtet werden.

#### Elimination

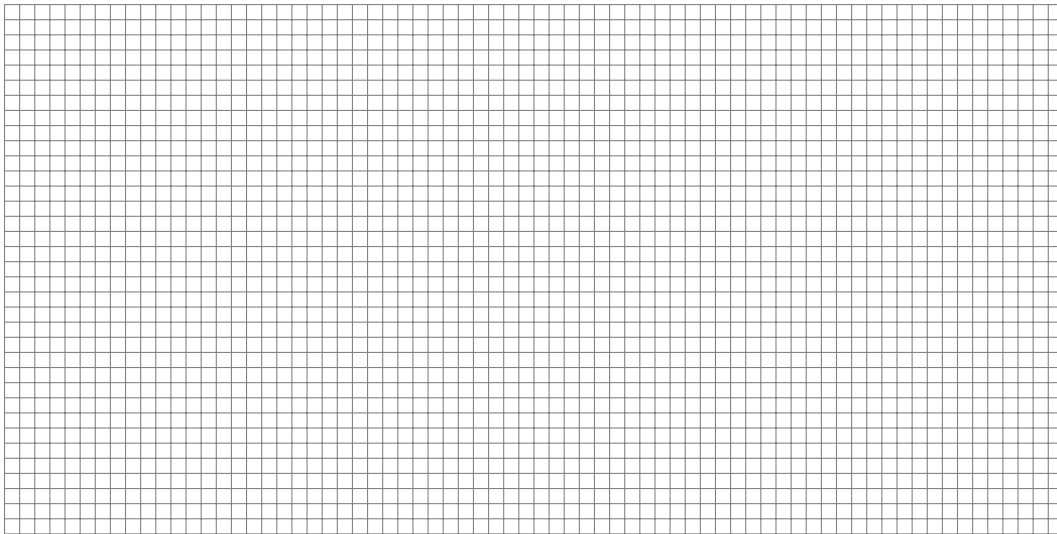
- Elimination aus Körper oder Elimination aus Blut?
- Konzentrationsabfall: Umverteilung und Metabolisierung
- Es kann aktive Metaboliten geben
- Fettlösliche Medikamente werden in Leber zu inaktiven, wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt
- Ausscheidung der wasserlöslichen Substanzen durch Niere
-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

Die Bedeutung dieser Halbwertszeiten in Bezug auf den Konzentrationsabfall ändert sich mit der Dauer der Medikamentenzufuhr. Wenn nach mehreren Bolusdosen die peripheren Kompartimente „aufgefüllt“ sind, ist der initiale Konzentrationsabfall kleiner als nach der ersten Dosis.

### 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)

Praktisch bedeutet dies, dass je länger eine Anästhesie dauert, desto früher (vor Ende der OP) muss die Medikamentenzufuhr (Propofol) gestoppt werden, damit die Patientin rechtzeitig erwacht.

## 8 Pharmakodynamik

Pharmakodynamik beschreibt die Beziehung zwischen der (Wirkort-) Konzentration und der Wirkung. Wenn sich ein Agonist an den Rezeptor bindet, entfaltet er eine Wirkung. Wenn sich der Antagonist an den Rezeptor bindet, „passiert nichts“. Falls eine gewisse (partielle) Wirkung entfaltet wird spricht man von einem partiellen Agonisten. Auch bei sehr hohen Konzentrationen kann mit einem partiellen Agonisten nicht dieselbe Wirkung erzielt werden wie mit dem vollen Agonisten. Diese sind gleichzeitig auch partielle Antagonisten wegen Konkurrenz am Rezeptor.

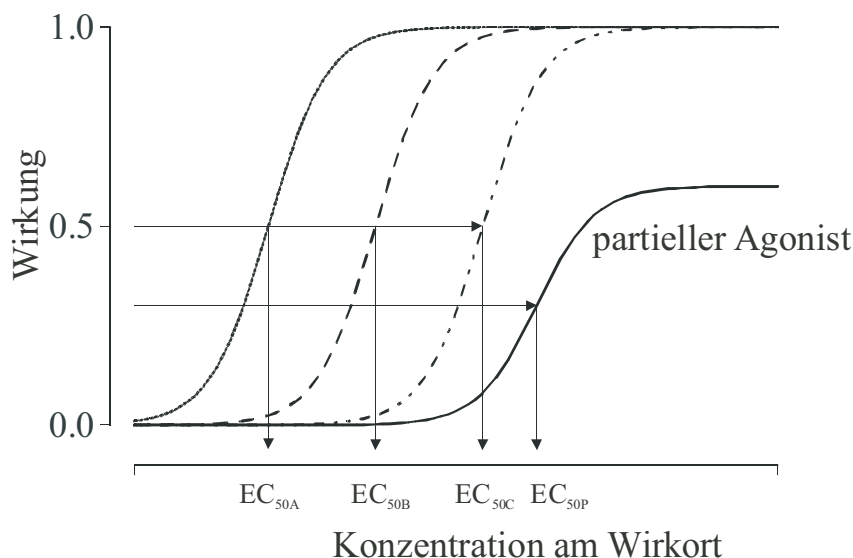
Die Potenz beschreibt wie wirksam das Medikament im Verhältnis zur Konzentration (Menge) ist. Die Konzentration die 50% der maximalen Wirkung ( $EC_{50}$ ) erreicht, ist ein Mass für die Potenz. Die Potenz eines Medikamentes ist eher nebensächlich, solange das Medikament mengenmässig vernünftig zugeführt werden kann.

### Pharmakodynamik - Begriffe

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

Die Steigung der Konzentrations - Wirkungsbeziehung muss ebenfalls beachtet werden. Wenn die Steigung flach ist, braucht es einen grösseren Konzentrationsabfall für einen bestimmten Wirkungsabfall.

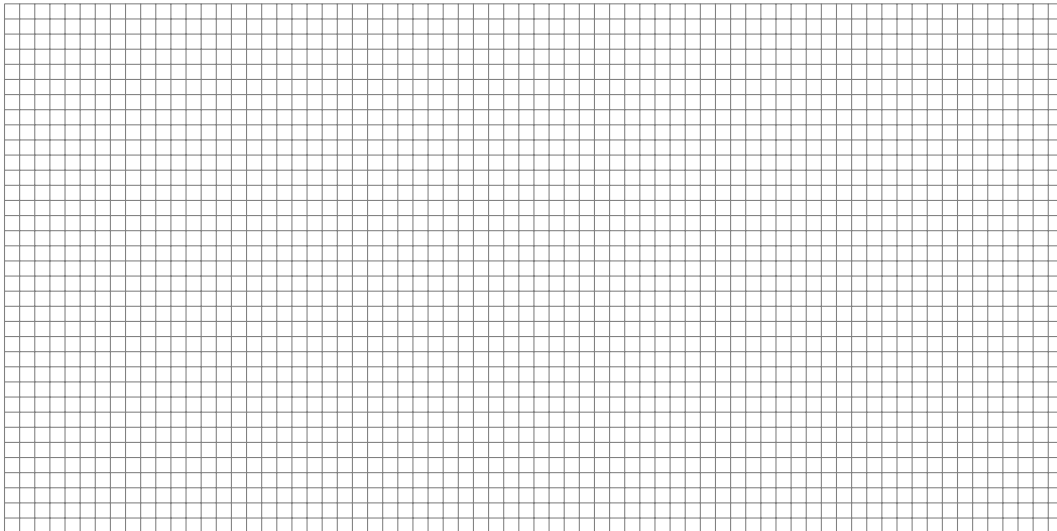
### Potenz, Wirksamkeit (Efficacy)



## 8.1 PD und Elimination

## 8.2 Elimination, Relevanter Konzentrationsabfall

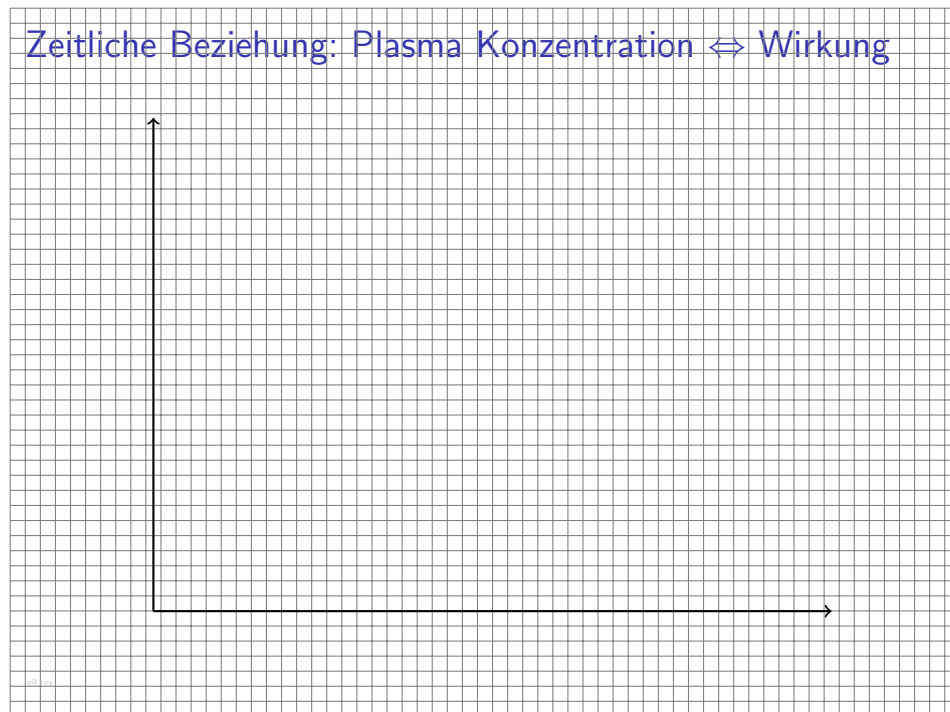
### Klinisch relevanter Konzentrationsabfall



Um abzuschätzen, wie lange es nach abstellen der Medikamentenzufuhr geht, bis die Wirkung „weg ist“ muss man wissen, wieviel die Konzentration absinken muss. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass für die verschiedenen Wirkungen der Anästhetika, ein Abfall der Konzentration auf die Hälfte ( $t_{\frac{1}{2}}$ !) klinisch relevant ist. Für volatile Anästhetika braucht es Reduktion der Konzentration um ca. 70 - 80 % damit ein Patient erwacht. (adäquate Anästhesie bis Erwachen). Eine ähnliche Größenordnung ist auch für Propofol beschrieben.

## 9 Wirkortkonzentration

Lange Zeit nahm man an, dass man aufgrund der Konzentration eines Medikamentes im Blut, die Wirkung abschätzen kann. Von der intravenösen Injektion erwartete man resp. man nahm an, dass die Wirkung sofort eintreten würde.



### Konzentration am Wirkort

- Die Blutkonzentration hat keine direkte Beziehung zur Wirkung
- Das Medikament am Wirkort (Wirkortkonzentration) ist verantwortlich für die 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 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

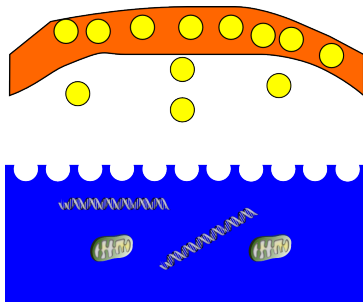


Abbildung 1: Es braucht Zeit bis sich die Wirkung, die mit einer bestimmten Plasmakonzentration korreliert sich etabliert hat. Initial hohe Konzentration im Blut, das Medikament hat den Rezeptor noch nicht erreicht

**Wirkverlust  $\Leftarrow$  Konzentration**

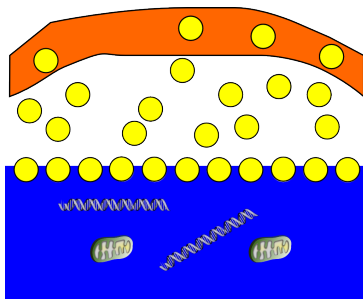
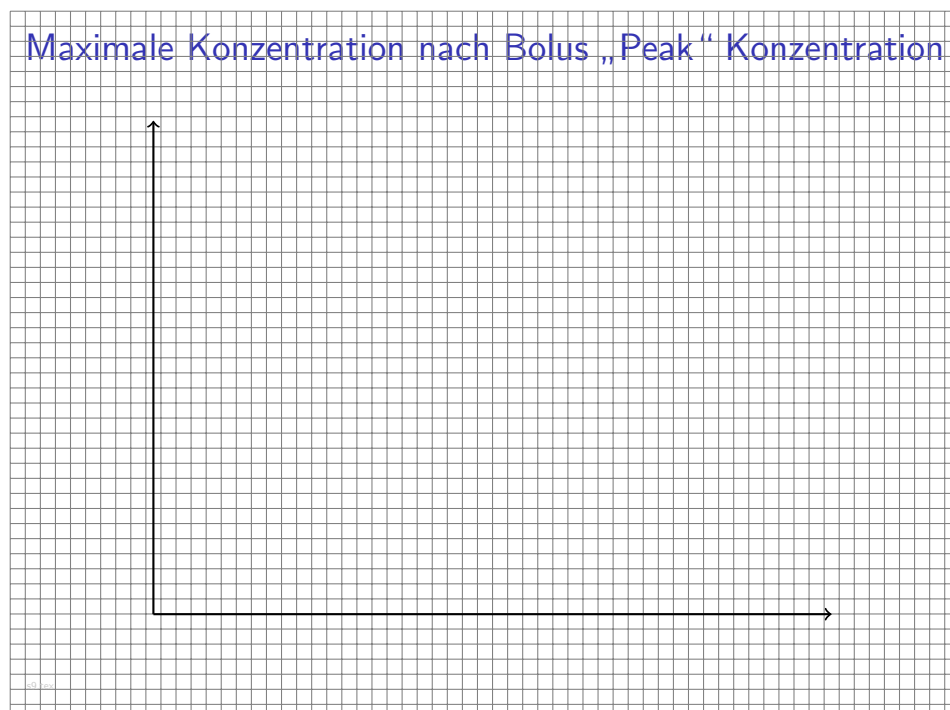


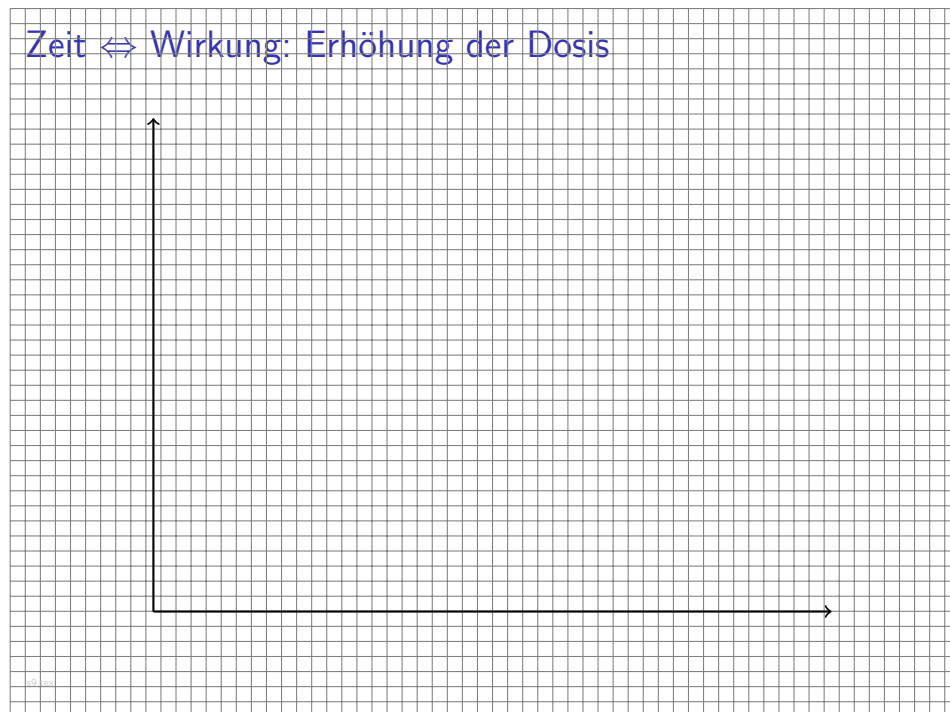
Abbildung 2: Die Konzentration im Blut sinkt. Dadurch entsteht ein umgekehrter Konzentrationsgradient.

### 9.1 $t_{peak}$

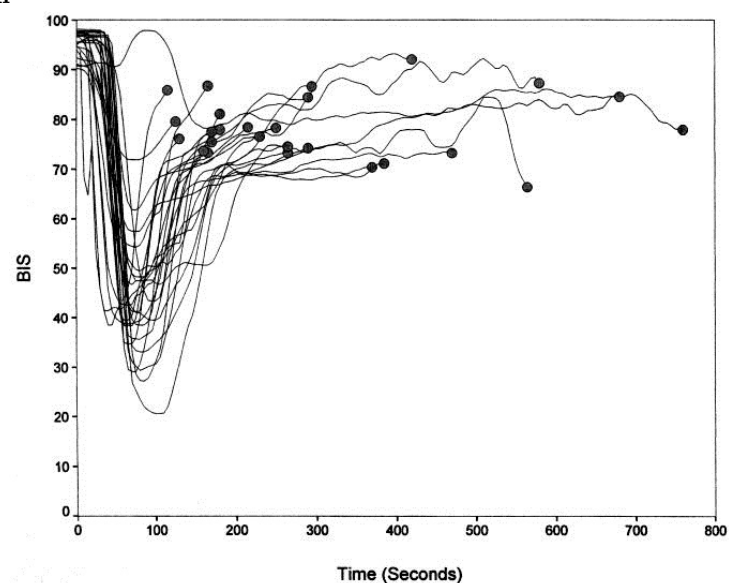


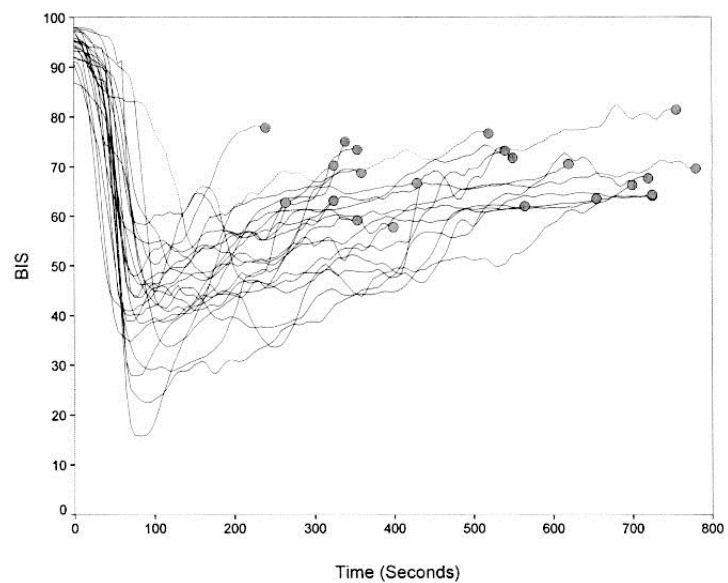
Nach dem Verabreichen eines Bolus eines Anästhetikums fällt die initial hohe Konzentration im Blut ab und die Konzentration am Wirkort steigt auf Grund des Konzentrationsgradienten an. Wenn die Konzentration am Wirkort und die Konzentration im Blut gleich sind, ist die Konzentration am Wirkort maximal. Die Zeit bis diese maximale Konzentration erreicht wird ist unabhängig von der Größe des Bolus gleich!

Warum verabreichen wir eine höhere Dosis des Nicht-Depolarisierenden Muskelrelaxans bei einer Notfalleinleitung?

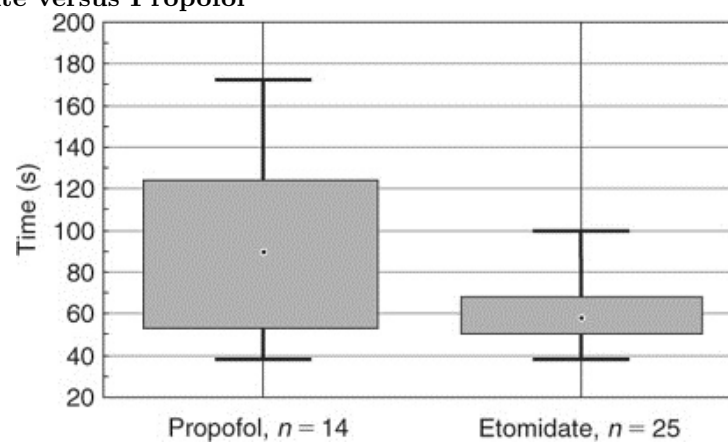


T peak, Pentothal



**T peak, Propofol**

Obwohl Propofol eine „schnellere“ Kinetik hat, dauert es nach einer  $i.v.$   $\frac{1}{2}$ potenten Dosis  $i.v.$   $\frac{1}{2}$ nger bis ein Patient aufwacht als nach Thiopental

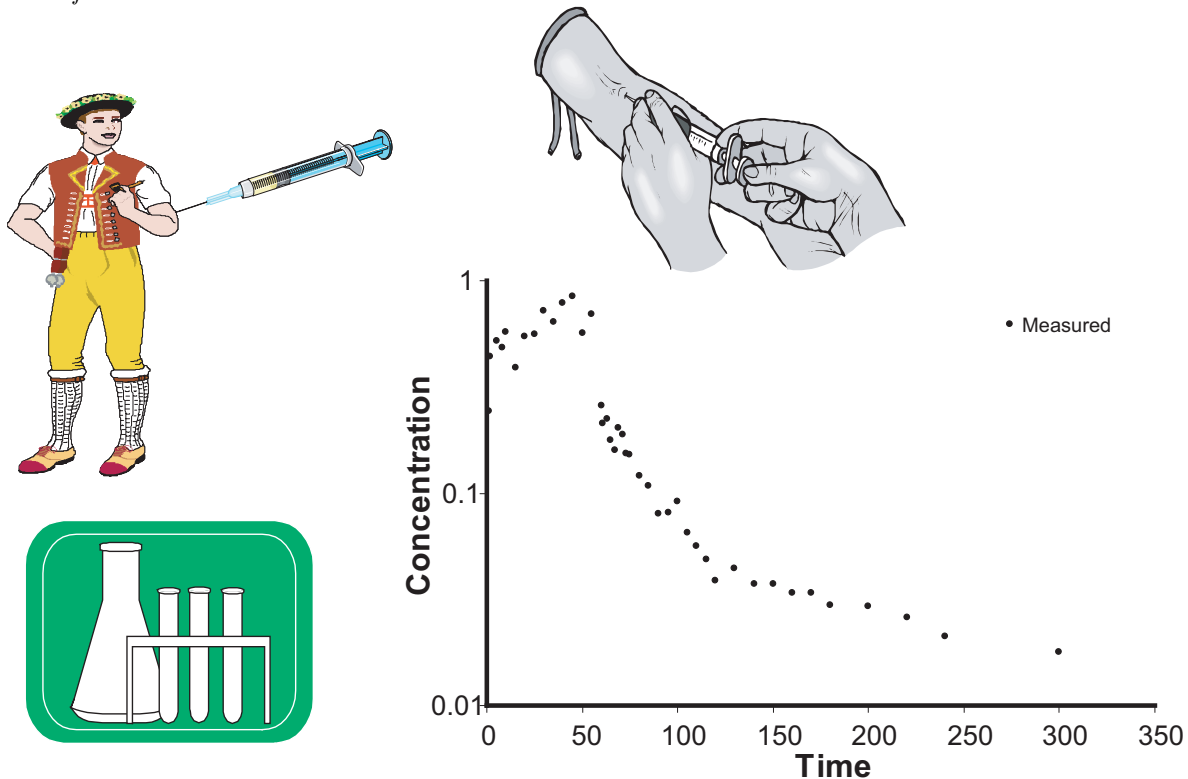
**T peak, Etomidate versus Propofol**

Mit Etomidate wird der maximale Effekt nach einer Bolus Dosis schneller erreicht als nach Gabe von Propofol.

## 10 Pharmakokinetische Modelle

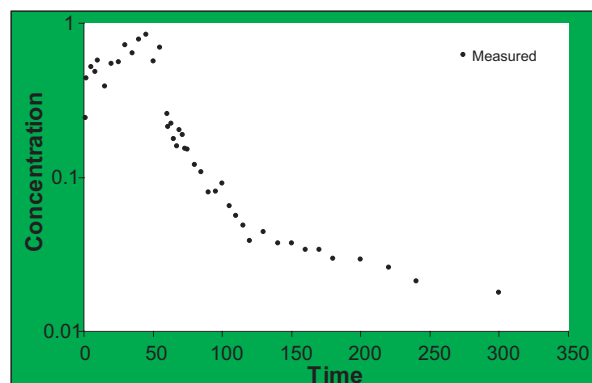
### Kompartiment Modelle: Abstraktion

*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)



## 11 Verwendung der Modelle: TCI

### Verwendung der Modelle

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

## 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
- Dexmedetomidine

#### 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.
- Allergie gegen Soja oder Eier keine Kontraindikation
- Wird auch während Schwangerschaft und für Sectio eingesetzt
- Verschiedene Galeniken! (Na-EDTA, Bisulfit)

#### 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 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)

**Dexmedetomidine**

- $\alpha^2$  Agonist
- Induziert „Schlaf“ aus dem Patienten weckbar. (Wirkung via Locus coeruleus)
- Kann Bradykardie bewirken: Zentrale Sympathikolyse + Baroreflex (Bolusgabe!)
- Bei Bolusgabe direkte periphere  $\alpha$  Rezeptoren bedingte Vasokonstriktion mit (kurzzeitiger) Hypertonie möglich.
- Zulassung für Sedation auf der Intensivstation und prozedurale - Wachsedierung bei Erwachsenen > 18 J

## 12.2 i.v. Opiate

### Gebräuchliche Opiate

- Fentanyl
- Remifentanyl
- Alfentanil
- Pethidin

#### Fentanyl

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

#### Remifentanyl

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

#### Alfentanil

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

#### 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  $2\mu\text{g/ml}$  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)

**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)