

# Optimierung der Erhaltungskonzentrationen von Inhalationsanästhetika und Opiaten

## - Eine pharmako-ökonomische Modellrechnung -

*Optimisation of maintenance concentrations of volatile anaesthetics and opioids*

*- A pharmaco-economic analysis -*

H. Röpcke, J. Bruhn, T. Bouillon und A. Hoeft

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft)

**Zusammenfassung:** Mit einer pharmako-ökonomischen Modellrechnung werden die zu erwartenden Aufwachzeiten und entstehenden Medikamentenkosten abhängig von der Auswahl der Anästhetika und dem Verhältnis ihrer Kombination untersucht. Anhand bekannter pharmakokinetischer und -dynamischer Eigenschaften und ihrer Interaktion wurden die für suffiziente Narkosetiefe erforderlichen Dosierungen von volatilen Anästhetika und Opiaten sowie der Konzentrationsabfall bis zum Aufwachen berechnet. Die Erhaltungskonzentrationen unterschiedlicher Anästhetika-Kombinationen konnten hinsichtlich Aufwachzeiten und Kosten optimiert werden. Bei 120 Minuten Anästhesiedauer ergeben sich die kürzesten Aufwachzeiten (2,8 Min) bei Verwendung von Desfluran und Remifentanil; jedoch entstehen im Vergleich zu Isofluran und Fentanyl (6,5 Min Aufwachzeit) um DM 30,- (€ 15,-) höhere Medikamentenkosten (Stand: November 2001).

## Einleitung

Die Medikamentenkosten für Anästhetika stellen sicherlich nur einen Bruchteil der Gesamtkosten einer Anästhesieabteilung dar (4). Dennoch stehen gerade sie oftmals im Zentrum des Interesses, denn die Auswahl von "billigen" oder "teuren" Anästhetika ist unmittelbar durch den behandelnden Anästhesisten beeinflußbar. Aufgrund des weitgehend identischen Spektrums an Wirkungen und unerwünschten Wirkungen zwischen den einzelnen volatilen Anästhetika ebenso wie zwischen den einzelnen Opiaten ergeben sich kaum harte medizinische Indikationen zur Bevorzugung einzelner Substanzen. (Eine Ausnahme wäre z.B. die Bevorzugung von Sevofluran für eine Maskeneinleitung).

Allerdings verspricht die Auswahl eines volatilen Anästhetikums bzw. eines Opiats mit günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften eine kurze Aufwachzeit. Aus einer Verkürzung der Aufwachzeit ließe sich durch größere Anzahl der pro Zeiteinheit behandelten Patienten ein betriebswirtschaftlicher Nutzen erwarten. Damit könnte aus ökonomischer Sicht die Aus-

wahl bestimmter Anästhetika auch unter Inkaufnahme höherer Medikamentenkosten gerechtfertigt sein.

Medikamentenkosten und Aufwachzeiten hängen jedoch nicht nur von der Auswahl der Substanzen ab. Berücksichtigt werden muß auch das Verhältnis in dem ein volatiles Anästhetikum und ein Opiat miteinander kombiniert werden. Bekanntlich kann eine klinisch suffiziente Narkosetiefe erreicht werden, wenn volatile Anästhetika in hoher Konzentration mit Opiaten in niedriger Konzentration kombiniert werden oder auch, wenn volatile Anästhetika in niedriger Konzentration mit Opiaten in entsprechend hoher Konzentration kombiniert werden. Medikamentenkosten und Aufwachzeiten können aber hierbei erheblich variieren. Es ist leicht vorstellbar, daß bei Verwendung von Desfluran und Fentanyl sich kurze Aufwachzeiten eher bei einer hohen Dosierung von Desfluran und entsprechend niedriger Dosierung von Fentanyl erreichen lassen als umgekehrt. Demgegenüber wären zur Erzielung niedriger Medikamentenkosten eher eine niedrige Dosierung von Desfluran bei einer höheren Dosierung von Fentanyl anzustreben. Das umgekehrte Ergebnis wäre z.B. für eine Kombination von Halothan mit Remifentanil zu erwarten.

Diese Untersuchung soll auf der Basis der bekannten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der volatilen Anästhetika und der Opiate den Zusammenhang zwischen der Auswahl einzelner Substanzen und ihrer Kombinationsmöglichkeiten auf die zu erwartenden Aufwachzeiten und Medikamentenkosten darstellen.

## Methodik

Die zur Erzielung einer als klinisch suffizient anzunehmenden Narkosetiefe erforderlichen Konzentrationen der Anästhetika werden auf der Basis der publizierten Interaktion von Sevofluran mit Fentanyl ermittelt (17). Die volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran werden nach Umrechnung der Konzentration auf MAC-Vielfache als äquivalent

## Optimierung der Erhaltungskonzentrationen von Anästhetika

betrachtet (19). Basierend auf den Empfehlungen von *Shafer* und *Varvel* und den ihnen zugrundeliegenden vergleichenden Untersuchungen über die EEG-Effekte der einzelnen Opate, wurden die verschiedenen Opate mit einem Konzentrationsverhältnis von Fentanyl : Alfentanil = 1 : 70 sowie Fentanyl : Remifentanil = 1 : 2,3 als äquipotent betrachtet (12, 30, 26).

Für diese Simulationsrechnung wird die Narkosetiefe als klinisch suffizient angenommen, wenn aufgrund der Konzentrationen des volatilen Anästhetikums sowie des Opats (Abb. 1)

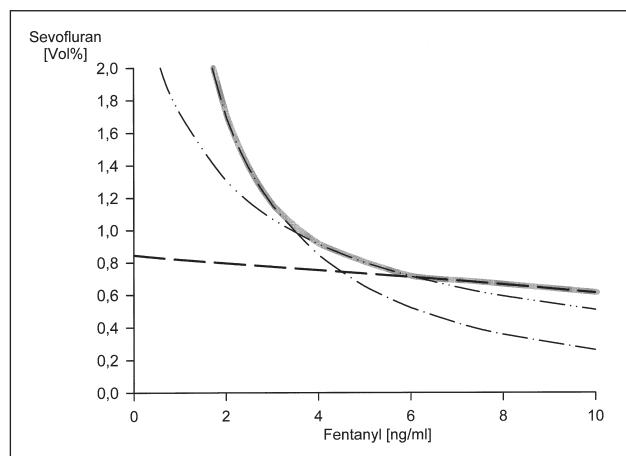
- 1) die Wahrscheinlichkeit einer Abwehrbewegung bei Hautschnitt kleiner als 5% ist (MAC<sub>95</sub>) (17)
- 2) die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Reaktion (Blutdruck- oder Herzfrequenzanstieg um mehr als 30% verglichen mit dem Ausgangswert) kleiner als 5% ist (MAC bar<sub>95</sub>) (17) und
- 3) die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf Ansprache kleiner als 1% ist (MAC awake<sub>99</sub>) (16).

Das in den Studien von *Katoh* et al. verwendete Interaktionsmodell wird durch die Gleichung:

$\ln(P/1-P) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(1+x_1) + \beta_2 \cdot \ln(1+x_2) + \beta_{1,2} \cdot \ln(1+x_1) \cdot \ln(1+x_2)$  beschrieben. P = probability of response,  $x_1$  = Konzentration von Medikament 1,  $x_2$  = Konzentration von Medikament 2.  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_{1,2}$  sind die Koeffizienten der Gleichung, sie lassen sich aus den Studien ermitteln.

Aus diesen Gleichungen lassen sich alle gewünschten Wahrscheinlichkeiten für die Beobachtungen motorischer und hämodynamischer Reaktionen bei Hautschnitt sowie der Reaktion auf Ansprache errechnen. Prinzipbedingt lässt sich aus derartigen Modellen jedoch keine 100% Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben einer Reaktion auf Ansprache ermitteln.

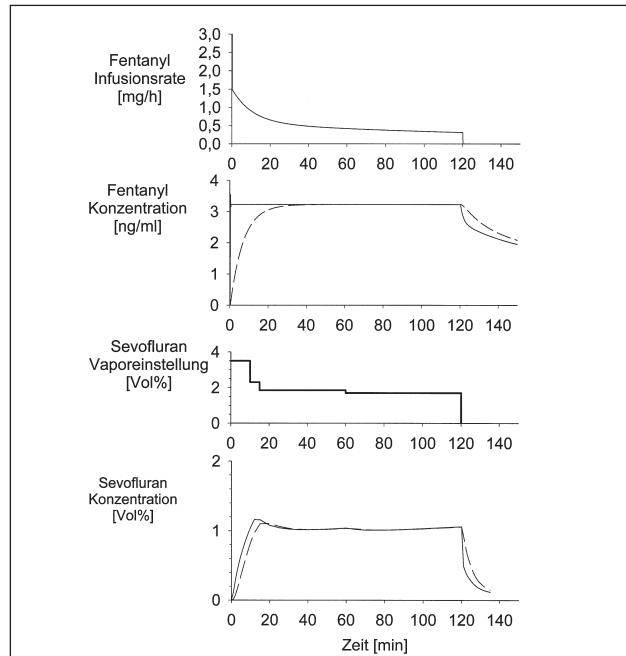
Die zur Erzielung der auf dieser Basis ermittelten Konzentrationen erforderliche Medikamentendosierung wurde mit pharmakokinetischen Simulationsprogrammen berechnet, unter Annahme eines Patientenalters von 40 Jahren, einer Körpergröße von 175 cm, eines Gewichts von 75 kg, einer alveolären Ventilation von 4,2 l/min, einem Herz-Zeit-Volumen von 5 l/min, männlichen Geschlechts und einer Anästhesiedauer von 120 min (Abb. 2). Für die Opate wird die Dosierung mit STANPUMP berechnet (25), unter Verwendung der pharmakokinetischen Parametersätze von *Scott* und *Stanski* (Fentanyl und Alfentanil) (24) sowie *Minto* et al. (Remifentanil) (20). Für die gewünschte Anästhesiedauer wurden im Sinne einer "target controlled infusion" die jeweiligen Plasmaspiegel simuliert. Für die einzelnen volatilen Anästhetika wurde die Dosierung mit GAS MAN®, simuliert (21). Hierbei wurde bei Vorgabe eines halbgeschlossenen Kreissystems und einem verwendeten Frischgasflow von 1 l/min die Verdampfereinstellung so dosiert, daß die gewünschte Plasmakonzentration  $\pm$  5% innerhalb von 12 min nach Anästhesiebeginn erreicht und über die restliche Anästhesiedauer aufrecht erhalten wurde.



**Abbildung 1:** Identifikation einer suffizienten Narkosetiefe, definiert durch die Wahrscheinlichkeit

- 1.) einer Abwehrbewegung bei Hautschnitt kleiner als 5% (MAC<sub>95</sub>),
- 2.) einer hämodynamischen Reaktion bei Hautschnitt kleiner als 5% (MAC bar<sub>95</sub>) und
- 3.) einer Reaktion auf Ansprache kleiner als 1% (MAC awake<sub>99</sub>).

— • — • — MAC<sub>95</sub>  
 — • — • — MAC bar<sub>95</sub>  
 — — — — MAC awake<sub>99</sub>  
 — — — — als klinisch suffizient angenommene Narkosetiefe.



**Abbildung 2:** Beispiel einer Simulation der Kombination aus 3,3 ng/ml Fentanyl mit 1,05 Vol% Sevofluran für eine Anästhesiedauer von 120 min sowie des anschließenden Konzentrationsabfalls beider Substanzen im Effekt-Kompartiment.

— — — — Plasma-Konzentration  
 — — — — Effekt-Kompartiment-Konzentration.

## Klinische Anästhesie

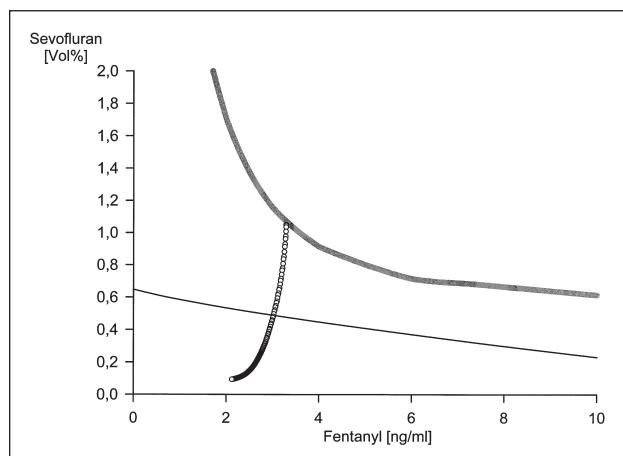
Als Aufwachzeit wurde die Zeit vom Ende der Anästhetikazufuhr bis zu einem Abfall der Konzentrationen des volatilen Anästhetikums und des Opiats im Gehirn auf Werte, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf Ansprache (MAC awake) > 50% war, berechnet (Abb. 3) (16). Bei den Opiaten wurde hierzu der Abfall der "Effekt-Kompartiment-Konzentration" berechnet. Bei den volatilen Anästhetika wurde eine Verdampfereinstellung von 0 Vol%, ein Frischgasflow von 10 l/min und ein einmaliges Spülen des Kreissystems mit O<sub>2</sub> simuliert. Als Anhaltswert für die Anästhetikakonzentration im Gehirn wurde die Konzentration im "vessel rich group" Kompartiment berechnet. Als Nebenbedingung wurde eine suffiziente Spontanatmung gefordert; hierfür wurde ein Abfall der Opiatkonzentration im Gehirn auf < 3 ng/ml Fentanyl bzw. der entsprechenden Konzentration der anderen Opiate vorausgesetzt.

Die Medikamentenkosten wurden aus der jeweils benötigten Substanzmenge berechnet. Zu den Kosten des Bedarfs an volatilem Anästhetikum und Opiaten wurde der Preis für 1 Ampulle Propofol (200 mg) zur Anästhesieeinleitung addiert. Die angesetzten Medikamentenkosten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Weitere Kosten z.B. für Muskelrelaxantien, Infusionslösungen, Verbrauchsmaterial etc. wurden hier nicht berücksichtigt.

## Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt als Beispiel die für die geforderte Anästhesietiefe (MAC<sub>95</sub>, MAC<sub>bar 95</sub> und MAC<sub>awake 99</sub>) notwendigen Konzentrationen des volatilen Anästhetikums Sevofluran und des Opiats Fentanyl. Für Konzentrationen des volatilen Anästhetikums bis 1,0 MAC und Konzentrationen des Opiats bis maximal 10 ng/ml Fentanyl oder eines anderen Opiats in äquipotenter Dosierung ließen sich die erforderlichen Dosierungen simulieren. Konzentrationen des volatilen Anästhetikums > 1,0 MAC ließen sich mit den Vorgaben (Frischgasflow von 1 l/min, Erreichen der Plasmakonzentration ± 5% innerhalb von 12 min) bei den maximal möglichen Verdampfereinstellungen nicht realisieren. Hierfür wäre eine initiale "high-flow" Phase von einigen Minuten erforderlich. Da die Kombination eines volatilen Anästhetikums in einer Dosierung größer als 1,0 MAC in Kombination mit einem Opiat aber weder unter Kostenaspekten noch unter Berücksichtigung der Aufwachzeit sinnvoll wäre, wurde auf die erforderlichen Berechnungen verzichtet. Für Opiatkonzentrationen größer als 10 ng/ml Fentanyl (16) bzw. 16 ng/ml Fentanyl (17) liegen in der Literatur keine Angaben über die erforderliche zusätzliche Konzentration eines volatilen Anästhetikums vor.

Abbildung 2 zeigt als Beispiel die Simulation einer 120 Minuten Anästhesie mit Erhaltungskonzentrationen von 1,05 Vol% Sevofluran und 3,3 ng/ml Fentanyl.



**Abbildung 3:** Bestimmung der Aufwachzeit: Beispiel einer 120 minütigen Anästhesie mit 3,3 ng/ml Fentanyl und 1,05 Vol% Sevofluran. Der Konzentrationsabfall beider Substanzen im Effekt-Kompartiment nach Ende der Anästhesie wurde berechnet (Abb. 2). Die Zeit bis zum Erreichen der Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf Ansprache > 50% wurde als Aufwachzeit angenommen.

— als klinisch suffizient angenommene Narkosetiefe  
 o-o-o-o-o-o Konzentrationsabfall nach 120 Minuten Anästhesiedauer, jeder Kreis entspricht einer Zeit von 10 Sekunden  
 - - - - - MAC<sub>awake 50</sub>

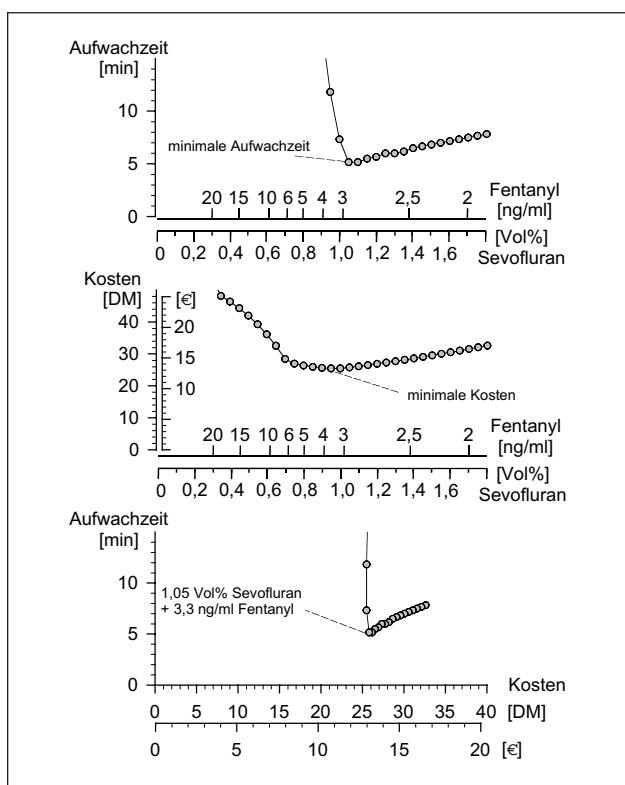
**Tabelle 1:** Medikamentenkosten.

| Präparat     | Packungsgröße | Preise (DM) | Preise (€) |
|--------------|---------------|-------------|------------|
| Propofol     | 200 mg        | 3,84        | 1,96       |
| Isofluran    | 250 ml        | 115,99      | 59,18      |
| Sevofluran   | 250 ml        | 239,00      | 121,94     |
| Desfluran    | 240 ml        | 138,00      | 70,41      |
| Fentanyl     | 0,5 mg        | 1,29        | 0,66       |
| Alfentanil   | 5 mg          | 7,45        | 3,80       |
| Remifentanil | 5 mg          | 38,22       | 19,50      |

Kosten sind Preise der Universitätsklinikums Bonn, November 2001, inkl. Mehrwertsteuer

Abbildung 3 zeigt für dieses Beispiel den Konzentrationsabfall der Anästhetika nach Ende der Anästhetikazufuhr. Für den oben genannten Dosierungsbereich wurden für alle Kombinationen eines volatilen Anästhetikums und eines Opiats Aufwachzeiten und Kosten berechnet. Es lassen sich die Konzentrationen des volatilen Anästhetikums und des Opiats, die zu den kürzesten Aufwachzeiten (Minimum der Aufwachzeiten) und die Konzentrationen, die zu den geringsten Medikamentenkosten (Minimum der Kosten) führen, identifizieren (Abb. 4). Beide Minima

## Optimierung der Erhaltungskonzentrationen von Anästhetika



**Abbildung 4:** Berechnete Aufwachzeiten und Kosten der Kombination von Sevofluran und Fentanyl für 120 min Anästhesiedauer. Die Berechnungen erfolgten in Schritten von jeweils 0,05 Vol% Sevofluran.

Obere Abb.: Aufwachzeit in Abhängigkeit von der gewählten Sevofluran- und zusätzlich erforderlichen Fentanyl-Konzentration.

Mittlere Abb.: Kosten in Abhängigkeit von der gewählten Sevofluran- und zusätzlich erforderlichen Fentanyl-Konzentration.

Untere Abb.: Erzielte Aufwachzeiten und aufzubringende Medikamentenkosten.

können bei weitgehend gleichen Anästhetika-Konzentrationen liegen, so daß optimale Kombinationen angegeben werden können; z.B. für die Kombination Sevofluran mit Fentanyl wurde das Minimum der Aufwachzeiten bei 1,05 Vol% Sevofluran und 3,3 ng/ml Fentanyl ermittelt; das Minimum der Kosten bei 1,0 Vol% Sevofluran und 3,4 ng/ml Fentanyl. Bei anderen Kombinationen z.B. Isofluran mit Remifentanil differieren Minimum der Aufwachzeiten und Minimum der Kosten erheblich (Tab. 2).

## Diskussion

Diese Untersuchung zeigt, daß sich der Zusammenhang zwischen Auswahl des volatilen Anästhetikums und des Opiats und ihrer Dosierung auf Aufwachzeiten und Medikamentenkosten auf der Basis der publizierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie der Interaktion der Substanzen systematisch untersuchen läßt.

Die Verringerung der Aufwachzeiten bei entsprechendem Wechsel der verwendeten Substanzen war aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften zu erwarten (13). Zur Darstellung der Auswirkungen der pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen auf den Konzentrationsabfall nach Substanzapplikation wird häufig die kontextsensitive Halbwertszeit verwendet (14, 7).

Das Heranziehen der kontextsensitiven Halbwertszeiten der Einzelsubstanzen zur Beurteilung der Aufwachzeiten ist jedoch durch zwei Faktoren eingeschränkt. Erstens läßt sich die Aufwachzeit nicht unbedingt durch den Abfall der Substanzkonzentration um 50% abschätzen. Je nach Höhe der zuvor erzielten Substanzkonzentration wären abweichende Werte (z.B. Abfall der Konzentration um 80% oder 90%) zu berechnen. Zweitens ist bei Verwendung von Anästhetika-Kombinationen die Interaktion der Substanzen zu berücksichtigen. Die Abhängigkeit der Aufwachzeit von dem Verhältnis, in dem zwei Substanzen miteinander kombiniert werden, wurde erstmals von Vuyk et al. für die Kombination von Propofol und Opiaten untersucht (30). Sie zeigten, daß bei Kombination von Propofol mit Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil für die jeweils kürzesten Aufwachzeiten durchaus unterschiedliche Propofol-Plasma-Spiegel angestrebt werden müssen. In Kombination mit Fentanyl sollte Propofol am höchsten dosiert werden; in Kombination mit Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil wären geringere Propofolkonzentrationen und dafür eine relativ höhere Opiatkonzentration sinnvoll. Für die Kombination von volatilen Anästhetika und Opiaten fehlen bisher derartige Untersuchungen. Da nicht nur die Aufwachzeiten, sondern auch die Medikamentenkosten erheblich mit der Auswahl und Dosierung der einzelnen Substanzen variieren können, sollte in dieser Untersuchung systematisch der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren untersucht werden.

Da die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der volatilen Anästhetika und der Opate sowie ihre Interaktion bereits publiziert wurden, bietet sich zu einer systematischen Orientierung eine pharmako-ökonomische Modellrechnung an (5).

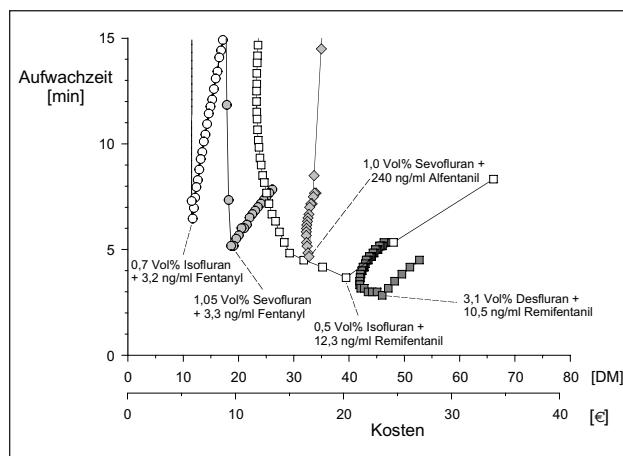
Unter Berücksichtigung der Ausgangsbedingungen wie Anästhesie-Dauer, geforderte Narkosetiefe, verwendete Dosierungs-Strategie (konstante Plasmaspiegel für eine gewünschte Anästhesiedauer), Opiatkonzentration zur Vermeidung einer Atemdepression etc. ließen sich für jede gewählte Kombination eines volatilen Anästhetikums und eines Opats die jeweils erforderlichen Konzentrationen berechnen, die die kürzeste Aufwachzeit erwarten lassen. Die Einführung minimaler Medikamentenkosten als zweites Kriterium erlaubt ebenfalls eine Optimierung der erforderlichen Konzentrationen beider Substanzen. Die "optimalen" Konzentrationen von volatiltem Anästhetikum und Opat zur Erfüllung beider Kriterien (minimale Aufwachzeiten und minimale Kosten) können hierbei differieren. In einem solchen Fall, z.B. bei der Kombi-

## Klinische Anästhesie

nation Isofluran/Remifentanil, ergibt sich ein Konzentrationsbereich für die Kombination beider Substanzen zwischen minimaler Aufwachzeit und minimalen Kosten (Abb. 5).

Die Heranziehung der sich ergebenden "optimalen" Konzentrationen bzw. des "optimalen" Konzentrationsbereiches hinsichtlich minimaler Aufwachzeiten und minimaler Kosten ermöglicht den Vergleich mit einer Kombination aus einem anderen volatilen Anästhetikum und/oder einem anderen Opiat. Unter Berücksichtigung der aktuellen Medikamentenpreise (November 2001) fanden sich minimale Medikamentenkosten bei Auswahl von Isofluran und Fentanyl. Ersetzt man Isofluran durch Sevofluran oder Desfluran bzw. Fentanyl durch Alfentanil oder Remifentanil, so lassen sich die berechneten Aufwachzeiten verkürzen. Hierbei resultieren aber höhere Medikamentenkosten. Im Vergleich zur Kombination Isofluran/Fentanyl ergeben sich für die Kombinationen Isofluran/Remifentanil, Sevofluran/Fentanyl, Sevofluran/Alfentanil, Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Fentanyl und Desfluran/Remifentanil Mehrkosten in Höhe von DM 5,50 bis 8,- (€ 2,25 bis 4,-) pro Minute Verringerung der Aufwachzeit (bzw. DM 330,- bis 480,- (€ 165,- bis 240,-) pro Stunde).

Diese Zahlen ergeben sich auf der Basis einer theoretischen Abschätzung und hängen damit von deren Ausgangsbedingungen ab. Bei Änderungen dieser Ausgangsbedingungen ergeben sich natürlich graduell abweichende Ergebnisse. Bekanntlich hängt der Verbrauch an volatilem Anästhetikum vom verwendeten Frischgasflow ab (29). Bei Verwendung eines niedrigeren Frischgasflows, als die hier untersuchten



**Abbildung 5:** Vergleich verschiedener Substanzkombination hinsichtlich Aufwachzeit und Medikamentenkosten für 120 min Anästhesiedauer.

- Isofluran - Fentanyl
- Sevofluran - Fentanyl
- ◆— Sevofluran - Alfentanil
- Isofluran - Remifentanil
- Desfluran - Remifentanil.

1 l/min, ließen sich die Kosten für das volatile Anästhetikum nochmals senken. Würden niedrigere Opiatkonzentrationen zur Vermeidung einer postoperativen Atemdepression gefordert bzw. höhere Opiatkonzentrationen zugelassen, so würden sich die Ergebnisse entsprechend verschieben. Unsere Abschätzung einer noch tolerablen Opiatkonzentration zur Vermeidung postoperativer Atemdepression beruht auf Untersuchungen von Ausems et al., die

**Tabelle 2:** Plasmakonzentrationen der volatilen Anästhetika und Opiate für minimale Aufwachzeiten und minimale Medikamentenkosten.

|                         | Konzentration des volatilen Anästhetikums (Vol %) | Konzentration des Opiats (ng/ml) | Aufwachzeit (min) | Medikamentenkosten (DM) | Medikamentenkosten (€)              |
|-------------------------|---|----------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Isofluran-Fentanyl      | 0,7   | 3,2                              | 6,5               | 11,81                   | 6,03                                |
| Isofluran-Alfentanil    | 0,65  | 240                              | 5,8               | 26,21                   | 13,37 (minimale Aufwachzeit)        |
|                         | 1,35  | 110                              | 12,2              | 22,00                   | 11,22 (minimale Medikamentenkosten) |
| Isofluran-Remifentanil  | 0,5   | 12,3                             | 3,7               | 39,60                   | 20,20 (minimale Aufwachzeit)        |
|                         | 1,4   | 3,5                              | 11,5              | 23,40                   | 11,94 (minimale Medikamentenkosten) |
| Sevofluran-Fentanyl     | 1,05  | 3,3                              | 5,2               | 18,72                   | 9,55                                |
| Sevofluran-Alfentanil   | 1   | 240                              | 4,7               | 32,85                   | 16,70                               |
| Sevofluran-Remifentanil | 0,8   | 11,5                             | 3,3               | 43,07                   | 21,97 (minimale Aufwachzeit)        |
|                         | 1,35  | 5,9                              | 5,5               | 34,82                   | 17,77 (minimale Medikamentenkosten) |
| Desfluran-Fentanyl      | 4   | 3,2                              | 4                 | 33,70                   | 17,20                               |
| Desfluran-Alfentanil    | 3,8   | 233                              | 3,8               | 46,57                   | 23,76                               |
| Desfluran-Remifentanil  | 3,1   | 10,5                             | 2,8               | 46,00                   | 23,47 (minimale Aufwachzeit)        |
|                         | 3,9   | 7,5                              | 3,5               | 41,92                   | 21,39 (minimale Medikamentenkosten) |

Anästhesiedauer 120 min, Medikamentenkosten November 2001, Universitätsklinikum Bonn.

## Optimierung der Erhaltungskonzentrationen von Anästhetika

eine mittlere Alfentanil-Plasmakonzentration von 223 ng/ml für Rückkehr adäquater Spontanatmung nach chirurgischen Eingriffen bestimmten (2). Ohne vorhergehenden chirurgischen Stimulus wäre bei dieser Alfentanil-Konzentration eine Spontanatmung mit einem  $\text{PCO}_2$  von etwa 55 mmHg zu erwarten (9). Bei Annahme einer relativen Potenz von Fentanyl : Alfentanil von 1 : 70 (26) entspricht dies etwa 3 ng/ml Fentanyl. Auch eine Änderung der Dosierungs-Strategie, z.B. Erzielung relativ höherer Anästhetika-Konzentrationen während des chirurgischen Eingriffs und Verringerung der Anästhetika-Konzentrationen zum OP-Ende (Hautnaht) könnte eine graduelle Verschiebung des sich ergebenden Verhältnisses von Aufwachzeiten und Medikamentenkosten bewirken. Es bestätigen aber viele klinische Studien, daß sich durch Einsatz von Substanzen mit günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften die Aufwachzeiten verkürzen lassen. In einer Metaanalyse fanden *Robinson et al.* bei Verwendung von Sevofluran gegenüber Isofluran bei mit unserer Untersuchung vergleichbarer Anästhesiedauer im Mittel um  $2,9 \pm 0,1$  min kürzere Aufwachzeiten (23). In einer weiteren Metaanalyse fanden *Dexter* und *Tinker* bei Verwendung von Desfluran gegenüber Isofluran bei vergleichbarer Anästhesiedauer eine um 4,4 min (95% CI 3,3 - 5,4 min) kürzere Aufwachzeit (10). Einige Studien haben sich auch bereits mit der Frage beschäftigt, ob sich der Einsatz teurerer Medikamente durch den zu erwartenden "Gewinn" an eingesparter Aufwachzeit ökonomisch rechtfertigen läßt (3, 8, 15, 22). Hier stellt die in dieser Untersuchung ermittelte Aufwachzeit jedoch nur einen Teilespekt dar. Schnellere Erholung kognitiver Funktionen läßt eine kürzere Betreuung im Aufwachraum erwarten (18). Alternativ kann die Verlegung des Patienten unter Umgehung des Aufwachraumes (fast tracking) erfolgen (1, 11, 27, 28).

In dieser Untersuchung wurde bei Verwendung von Anästhetika mit günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften Mehrkosten für Anästhetika in Höhe von DM 5,50 bis 8,- pro Minute sich ergebender Verringerung der Aufwachzeit kalkuliert. Diese Mehrkosten entsprechen in etwa den von *Bach et al.* angegebenen Preisen von DM 6,40 - 7,40 pro Minute Anästhesiezeit (Personalkosten für ärztlichen- und Pflegedienst, anästhesiespezifische Medikamente, Medikalprodukte und Unterhaltskosten) (6). Die Frage, ob sich die Inkaufnahme höherer Medikamentenpreise für Substanzen mit günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften unter ökonomischen Gesichtspunkten rentieren, hängt von der Quantifizierung des "Benefits" der Verwendung der teureren Substanzen ab. Kann z.B. die Verkürzung der Aufwachzeit in kürzere Wartezeiten für weitere operative Eingriffe umgesetzt werden, so wären die Mehrkosten für Anästhetika nicht gegen die Kosten der Anästhesiezeit pro Minute, sondern gegen die Kosten der gesamten operativen Abteilung aufzurechnen. Hierbei kann es sich durchaus als betriebswirtschaftlich sinnvoll erweisen, im Einkauf zunächst einmal teurere Anästhetika zu verwenden. Dies läßt sich jedoch nur unter Berück-

sichtigung der individuellen Bedingungen der einzelnen Abteilungen bewerten. Daher kann an dieser Stelle keine allgemeingültige klinische Empfehlung für die Auswahl der zu verwendenden volatilen Anästhetika und Opate abgegeben werden. Werden minimale Medikamentenkosten als der wichtigste Aspekt zur Auswahl der Anästhetika herangezogen, ist dieses Ziel am ehesten bei Verwendung von Isofluran und Fentanyl zu realisieren. Werden hingegen möglichst kurze Aufwachzeiten, auch unter Inkaufnahme der höheren Medikamentenkosten als betriebswirtschaftlich sinnvoll erachtet, so ist dieses Ziel bei Betrachtung der derzeit (November 2001) gültigen Medikamentenpreise am konsequenteren bei Verwendung von Desfluran und Remifentanil zu realisieren. Als Empfehlung für das Verhältnis der Kombination des volatilen Anästhetikums Desfluran mit dem Opiat Remifentanil können nach dieser Untersuchung endexspiratorische bzw. Plasmakonzentrationen im Bereich von 3,1 Vol% Desfluran / 10,5 ng/ml Remifentanil bis 3,9 Vol% Desfluran / 7,5 ng/ml Remifentanil als Anhaltswert empfohlen werden. Je nach Intensität des chirurgischen Stimulus sollte die Höhe der anzustrebenden Konzentrationen beider Substanzen dem individuellen Bedarf des Patienten angepaßt werden.

**Summary:** Using a pharmaco-economic analysis we investigate awakening times and drug costs depending on selection of the volatile anaesthetic and opioid and their combination. Based on their known pharmacokinetic and -dynamic properties and their interaction, the dosage of volatile anaesthetics and opioids required for sufficient depth of anaesthesia and decrease in concentrations until awakening were calculated. Introduction of minimum awakening times and minimum drug costs as secondary conditions in addition to sufficient depth of anaesthesia allowed optimisation of the maintenance concentrations. Minimum awakening times (2.8 min for 120 min anaesthesia duration) were calculated for desflurane / remifentanil; but compared with isoflurane / fentanyl (6.5 min awakening time) drug costs were elevated by DM 30,- (€ 15,-) (costs November 2001).

**Key-words:**  
**Anaesthesia;**  
**Anaesthetics;**  
**Cost and cost analysis.**

### Literatur

1. *Apfelbaum JL, Grasela TH, Walawander CA*: Bypassing the PACU-A new paradigm in ambulatory surgery. "Abstract" Anesthesiology 87 (1997) A 32
2. *Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR*: Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology 68 (1988) 851-61
3. *Bach A, Böhrer H, Schmidt H, Motsch J, Martin E*: Ökonomische Aspekte beim Einsatz moderner Inhalations-

## Klinische Anästhesie

- anästhetika am Beispiel des Sevofluran. *Anaesthesist* 46 (1997) 21-28
4. *Bach A*: Kosten von Sevofluran im gesamten perioperativen Umfeld. *Anaesthesist* 74 (1998) S87-S96
  5. *Bach A, Schmidt H, Bottiger BW, Motsch J*: Ökonomische Aspekte in der Anästhesie Teil II: Kostenkontrolle in der klinischen Anästhesie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33 (1998) 210-31
  6. *Bach A, Bauer M, Geldner G, Martin J, Prien Th, Weiler Th, Jensen K*: Erfassung der IST-Kosten der Anästhesieabteilungen in Deutschland. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 41 (2000) 903-909
  7. *Bailey JM*: Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 85 (1997) 681-6
  8. *Boldt J, Jaun N, Kumle B, Heck M, Mund K*: Economic considerations of the use of new anesthetics: a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 86 (1998) 504-9
  9. *Bouillon T, Schmidt C, Garstka G, Heimbach D, Stafforst D, Schwilden H, Hoeft A*: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiology* 91 (1999) 144-55
  10. *Dexter F, Tinker JH*: Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A metaanalysis. *Anesthesiology* 83 (1995) 77-82
  11. *Dexter F, Macario A, Manberg PJ, Lubarsky DA*: Computer simulation to determine how rapid anesthetic recovery protocols to decrease the time for emergence or increase the phase I postanesthesia care unit bypass rate affect staffing of an ambulatory surgery center. *Anesth Analg* 88 (1999) 1053-63
  12. *Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL*: Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 84 (1996) 821-33
  13. *Eger EI, Johnson BH*: Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 66 (1987) 977-82
  14. *Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR*: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76 (1992) 334-41
  15. *Jackson T, Myles PS*: Part II: total episode costs in a randomized, controlled trial of the effectiveness of four anesthetics. *Anesth Analg* 91 (2000) 1170-5
  16. *Katoh T, Ikeda K*: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88 (1998) 18-24
  17. *Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K*: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90 (1999) 398-405
  18. *Loscar M, Allhoff T, Ott E, Conzen P, Peter K*: Aufwachverhalten und kognitive Funktion nach Desfluran oder Isofluran. *Anaesthesist* 45 (1996) 140-145
  19. *Mapleson WW*: Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 76 (1996) 179-85
  20. *Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL*: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 86 (1997) 10-23
  21. *Philip J*: GAS MAN® Understanding Anesthesia Uptake and Distribution Harvard Medical School, Med Man Simulations, Inc., Chestnut Hill, MA, U.S.A. (1984)
  22. *Ries CR, Azmudeh A, Franciosi LG, Schwarz SK, MacLeod BA*: Cost comparison of sevoflurane with isoflurane anesthesia in arthroscopic meniscectomy surgery. *Can J Anaesth* 46 (1999) 1008-13
  23. *Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ*: A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 43 (1999) 185-90
  24. *Scott JC, Stanski DR*: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 240 (1987) 159-66
  25. *Shafer S*: STANPUMP Anesthesiology Service, PAVAMC, Palo Alto, CA, U.S.A
  26. *Shafer SL, Varvel JR*: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;7453-63
  27. *Song D, Joshi GP, White PF*: Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane, and propofol. *Anesth Analg* 86 (1998) 267-73
  28. *Song D, White PF*: Remifentanil as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 11 (1999) 364-7
  29. *Suttner S, Boldt J*: Low-flow anaesthesia. Does it have potential pharmacoeconomic consequences? *Pharmacoeconomics* 17 (2000) 585-90
  30. *Vuyk J, Mertens MJ, Olofson E, Burn AG, Bovill JG*: Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87 (1997) 1549-62.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Heiko Röpcke  
Klinik für Anästhesiologie  
Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-53105 Bonn.