

Ein einfacher Ansatz zur Prädiktion von i.v.-Anästhetika-Konzentrationen mittels einer Excel-Tabelle

J. Bruhn¹ und Th. Bouillon²

¹ Klinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin, Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Hoefft)

² Institut für Anästhesiologie, Inselspital Bern, Schweiz (Direktor: Prof. Dr. A. Zbinden)

Problem

Mit Hilfe von pharmakokinetischen Gleichungen können entweder die pharmakokinetischen Parameter bei bekannter Dosierung und bekannten Plasmakonzentrationen, der Zeitverlauf der Plasma/Effektkompartimentkonzentration bei bekannter Dosierung und bekannten pharmakokinetischen Parametern oder das Dosierungsschema zur Erzielung/Aufrechterhaltung einer gewünschten Plasma/Effektkompartimentkonzentration bei bekannten pharmakokinetischen Parametern berechnet werden.

Pharmakokinetische Berechnungen sind mit einem gewissen mathematischen Aufwand verbunden und daher nicht ohne weiteres während des Verlaufs einer typischen Narkose durchführbar. PC-basierte pharmakokinetische Simulationsprogramme wie, z.B. STAN-PUMP oder IVASIM, ermöglichen sowohl pharmakokinetische Simulationen als auch die Ansteuerung von bestimmten Infusionspumpen und somit die Target Controlled Infusion (TCI) von intravenösen Anästhetika. Die Simulationen sind schwierig in Echtzeit durchzuführen (keine retrograde Eingabe möglich), und für den TCI-Betrieb liegt keine Zulassung zur Anwendung am Menschen außerhalb eines Forschungsvorhabens vor. Der DIPRIFUSOR (Astra Zeneca) ist ein Perfusor mit integrierter pharmakokinetischer Berechnung, so daß eine anwenderfreundliche TCI bei Erwachsenen (Alter > 16 Jahre, Gewicht > 40 kg) möglich wird. Nachteile des Diprifusors sind der finanzielle Aufwand der Anschaffung sowie hohe Betriebskosten durch ausschließliche Verwendung von Disoprivan (Astra Zeneca) in speziellen Fertigspritzen. Weder kann ein preisgünstigeres Propofol-Generikum noch Propofol in geringeren Mengeneinheiten als der 50ml-Fertigspritze verwendet werden.

Dies mag erklären, warum intravenöse Anästhetika normalerweise ausschließlich nach klinischen Kriterien und/oder stark vereinfachten Richtlinien dosiert werden, obwohl für fast jedes anästhesierelevante Medikament exzellente pharmakokinetische Parametersätze der Zielpopulationen vorliegen. Leider ist es nicht ohne weiteres möglich, diese Information klinisch anzuwenden.

Ein einfaches Microsoft Excel-Programm, verwendbar auf jedem PC, Laptop, oder mittels PocketExcel auf einem Personal Digital Assistant (handheld organizer), das eine hinreichend genaue Prädiktion der Anästhetikakonzentration aus eingegebenen Infusionsraten/Bolusdosen zu jedem Zeitpunkt ermöglicht, könnte dem klinisch tätigen Anästhesisten einen Ausweg aus dem o.g. Dilemma bieten.

Lösung

Zur Beschreibung der Pharmakokinetik von intravenösen Anästhetika wird häufig ein Drei-Kompartiment-Modell verwendet. Der Massenfluß von einem Kompartiment in das benachbarte Kompartiment ergibt sich aus dem Produkt Anästhetikamenge im Kompartiment mal Flußkonstante k , für die ein Subskript die beteiligten Kompartimente angibt. Selbstverständlich findet auch ein Fluß in umgekehrter Richtung statt, der sich aus dem Produkt Anästhetikamenge im benachbarten Kompartiment mal einer weiteren Flußkonstante ergibt. Der Nettofluß errechnet sich aus der Anästhetikamenge, die in das jeweilige Kompartiment hineinfließt minus der Anästhetikamenge, die aus dem Kompartiment hinausfließt.

Der Massenfluß in jedem Kompartiment eines Drei-Kompartiment-Modells kann mittels der folgenden Differentialgleichungen beschrieben werden:

$$dA_1/dt = k_{21}A_2 + k_{31}A_3 - (k_{10} + k_{12} + k_{13})A_1 \quad (1)$$

$$dA_2/dt = k_{12}A_1 - k_{21}A_2 \quad (2)$$

$$dA_3/dt = k_{13}A_1 - k_{31}A_2 \quad (3)$$

wobei A_1 , A_2 und A_3 die Anästhetikamenge in den Kompartimenten 1, 2 und 3 angeben.

Diese Gleichungen lassen sich näherungsweise lösen, indem Δt durch ein definiertes kleines Zeitintervall Δt (z.B. 10 s) ersetzt wird.

Die Veränderung der Anästhetikamenge in jedem Kompartiment läßt sich dann näherungsweise durch folgende einfache Gleichungen lösen:

$$\Delta A_1 = [k_{21}A_2 + k_{31}A_3 - (k_{10} + k_{12} + k_{13})A_1] \cdot \Delta t \quad (4)$$

$$\Delta A_2 = (k_{12}A_1 - k_{21}A_2) \cdot \Delta t \quad (5)$$

$$\Delta A_3 = (k_{13}A_1 - k_{31}A_2) \cdot \Delta t \quad (6)$$

wobei A_1 , A_2 und A_3 die Anästhetikamenge in den Kompartimenten 1, 2 und 3 zum Beginn des Zeitintervalls Δt und ΔA_1 , ΔA_2 und ΔA_3 die Anästhetikamenge in den Kompartimenten 1, 2 und 3 zum Ende des Zeitintervalls Δt angeben.

Eine einfache Modifikation der Gleichung 4 ermöglicht die Berücksichtigung einer Bolusinjektion (B = Bolusmenge) und einer kontinuierlichen Infusion (R = Infusionsrate) eines Anästhetikums in das zentrale Kompartiment:

$$\Delta A_1 = [k_{21}A_2 + k_{31}A_3 - (k_{10} + k_{12} + k_{13}) \cdot A_1 + R] \cdot \Delta t + B \quad (7)$$

Für die Lösung der Gleichungen ist die Kenntnis der Mikrokonstanten k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , und von V_1 , des Volumens des zentralen Kompartiments, erforderlich.

Bewährte pharmakokinetische Parametersätze für gebräuchliche intravenöse Anästhetika sind in Tabelle 1 angegeben.

Der auf den obigen Gleichungen basierende Aufbau einer Microsoft Excel-Tabelle ist in Abbildung 1 wiedergegeben und im Anhang beschrieben.

Der hier vorgestellte einfache Ansatz zur Prädiktion von Anästhetikakonzentrationen mittels einer Excel-Tabelle zeigt bei einem gewählten Aktualisierungs-Zeitintervall Δt von 10 Sekunden oder 1 Minute eine exzellente Genauigkeit für die Prädiktion von Propofol-Plasmakonzentrationen im Vergleich mit Simulationen mittels STANPUMP. Für jedes Medikament / jede Patientengruppe, für die entsprechende pharmakokinetische Parameter vorliegen, kann diese Excel-Tabelle verwendet werden (Tab. 1 mit gebräuchlichen pharmakokinetischen Parametersätzen für Anästhetika).

Die Dosierung von Anästhetika nach ausschließlich klinischen Parametern erscheint aufgrund der heutigen Kenntnisse über die Pharmakokinetik der

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Propofol		Uhrzeit	Bolus [mg]	Inf.rate[mg/h]	IIR	C plasma	C effect	Param.		A3	A2	A1
2			8:00:00	80	800	800	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00
3	Parameter	Marsh	8:00:10			800	4.51	0.00	V1	18.24	0.00	0.00	82.22
4			8:00:20			800	4.42	0.18	k10	0.119	0.57	1.56	80.68
5	KG [kg]	80	8:00:30			800	4.34	0.35	k12	0.114	1.14	3.08	79.22
6			8:00:40			800	4.27	0.51	k21	0.055	1.69	4.56	77.84
7			8:00:50			800	4.20	0.66	k13	0.0419	2.23	5.99	76.54
8			8:01:00	20		800	4.13	0.80	k31	0.0033	2.77	7.39	75.31
9			8:01:10			800	5.16	0.93	ke0	0.239	3.29	8.76	94.15
10			8:01:20			800	5.05	1.10			3.95	10.47	92.14
11			8:01:30			800	4.95	1.26			4.59	12.12	90.24
12			8:01:40			800	4.85	1.40			5.21	13.72	88.44
13			8:01:50			800	4.76	1.54			5.83	15.28	86.74
14			8:02:00			800	4.67	1.67			6.43	16.79	85.13
15			8:02:10			800	4.58	1.79			7.02	18.25	83.61
16			8:02:20			800	4.51	1.90			7.60	19.67	82.17
17			8:02:30			800	4.43	2.00			8.17	21.05	80.82
18			8:02:40			800	4.36	2.10			8.73	22.40	79.53
19			8:02:50			800	4.29	2.19			9.28	23.70	78.32
20			8:03:00		600	600	4.23	2.27			9.82	24.97	77.18
21			8:03:10			600	4.14	2.35			10.36	26.21	75.54
22			8:03:20			600	4.06	2.42			10.88	27.40	73.99
23			8:03:30			600	3.98	2.49			11.39	28.56	72.53
24			8:03:40			600	3.90	2.55			11.89	29.68	71.14
25			8:03:50			600	3.83	2.60			12.38	30.75	69.82
26			8:04:00			600	3.76	2.65			12.86	31.80	68.58

Abbildung 1: Bedienungsanleitung für die beispielhaft wiedergegebene Excel-Tabelle:

- Parametersatz in die Felder J3-J9 eingeben (im Beispiel ist der Parametersatz von Marsh für Propofol eingegeben).
- Gewicht des Patienten in kg in Feld B5 eingeben (das zentrale Volumen wird für diesen Parametersatz proportional zum Gewicht berechnet)
- In die Spalte D Bolusmenge eingeben (zum in Spalte C angegebenen Zeitpunkt).
Im Beispiel 80 mg Propofol-Bolus um 8:00:00 sowie 20 mg Propofol-Bolus um 8:01:00.
- In die Spalte E Infusionsrate eingeben. Diese Infusionsrate wird automatisch weitergeführt (Spalte F), so daß im weiteren nur eine Änderung der Infusionsrate in Spalte E eingegeben werden muß. Infusionsrate 0 entspricht Abstellen der Infusion.
Im Beispiel Start der Infusion mit 800 mg/h Propofol (entspricht z.B. 40 ml/h Propofol 2%) um 8:00:00, Wechsel der Infusionsrate auf 600 mg/h Propofol (entspricht z.B. 30 ml/h Propofol 2%) um 8:03:00.
- In Spalte G kann nun die Plasmakonzentration für jeden in Spalte C angegebenen Zeitpunkt abgelesen werden. (z. B. Plasmakonzentration Propofol 4,67 µg/ml um 8:02:00)
- In Spalte H kann nun die Effektkompartiment-Konzentration für jeden in Spalte C angegebenen Zeitpunkt abgelesen werden. (z. B. Effektkompartiment-Konzentration Propofol 1,67 µg/ml um 8:02:00).

Aus der Praxis

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parametersätze von Anästhetika

	Propofol	Remifentanyl	Sufentanyl	Alfentanyl	Fentanyl	Midazolam	Thiopental
V1	0.228	0.0668	0.164	0.111	0.105	0.45	0.079
k10	0.119	0.509	0.089	0.046	0.083	0.013	0.347
k12	0.114	0.362	0.35	0.102	0.471	0.017	0.48
k21	0.055	0.195	0.161	0.067	0.102	0.012	0.079
k13	0.0419	0.013	0.077	0.017	0.225	0.012	0.107
k31	0.0033	0.014	0.01	0.013	0.006	0.002	0.004
ke0	0.239	0.924	0.112	0.770	0.148	0.124	0.592

Anästhetika nicht mehr zeitgemäß. Auch wenn der Anästhetikabedarf jedes einzelnen Patienten variiert, z.B. aufgrund interindividueller pharmakodynamischer Unterschiede (also Reaktion/Antwort eines Patienten auf das Anästhetikum) und differierender intraoperativer Schmerzreize, sollten Grundprinzipien der Pharmakokinetik während jeder Narkose berücksichtigt werden.

Das von uns entwickelte und über die Autoren (e-mail: jbruhn@mail.med.uni-bonn.de) frei erhält-

liche Excel-Programm bietet hierzu bei hoher Präzision eine einfache und flexible Lösung.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Jörgen Bruhn*
Klinik für Anästhesiologie und
Spezielle Intensivmedizin
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn.

Wir bitten um Mithilfe:

Komplikationen und Todesfolgen nach Liposuctionen

Die Universitätsklinik für Plastische Chirurgie der BG-Kliniken Bergmannsheil in Bochum und der wissenschaftliche Arbeitskreis Regionalanästhesie der DGAI bitten um Ihre Mithilfe bei einer retrospektiven Analyse zu Komplikationen nach Liposuctionen.

Ziel ist die Qualitätskontrolle und -verbesserung. Sollten Ihnen solche Fälle bekannt sein oder werden, so bitten wir um kurze Nachricht an folgende Adresse:

Universitätsklinik für Plastische Chirurgie
BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum
Ansprechpartner: Dr. M. Lehnhardt
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
D-44789 Bochum

Tel.: 0234 / 3020, Durchwahl: 0234 / 3026841, Fax: 0234 / 3026379, e-mail: marcuslehnhardt@yahoo.de

Sämtliche Daten werden komplett anonymisiert erhoben. Etwaige Kosten werden selbstverständlich erstattet.