

AIVOC Propofol

François Szark
CHU Bordeaux

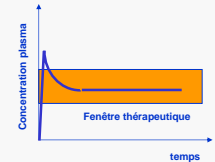
F. Szark DU 2007

Relation PK/PD

PK — Concentration — PD
Pharmacocinétique *Pharmacodynamie*

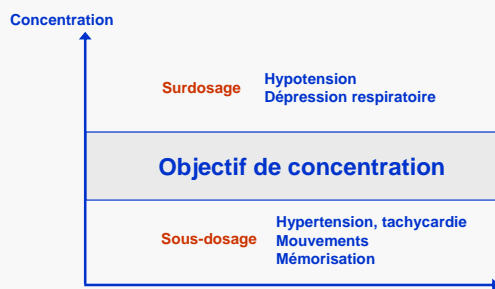
Objectifs :

- > Obtenir rapidement et maintenir constante une concentration plasmatique
- > Modifier de façon rapide et prévisible cette concentration
- > Adaptation précise de la profondeur d'anesthésie au niveau de stimulation



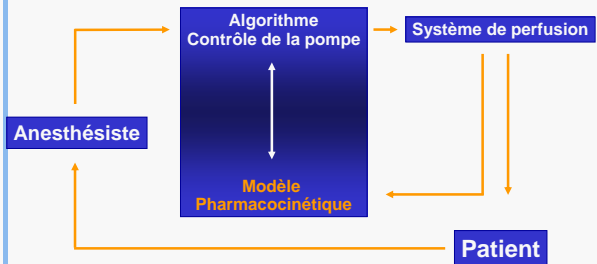
F. Szark DU 2007

Fenêtre Thérapeutique



F. Szark DU 2007

Principe de l'AIVOC



Modalité d'administration d'un agent IV permettant de prescrire une concentration cible pour produire un effet pharmacodynamique donné.

F. Szark DU 2007

Évolution des dispositifs d'AIVOC

- Système à éléments séparés avec logiciel type Stanpump
- 1^{ère} génération de système intégré avec le Diprifusor® : réservé à l'administration du Diprivan® avec le modèle de Marsh
- 2^{ème} génération de dispositifs d'AIVOC commercialisés : Base Priméa, Asena PK

F. Szark DU 2007

STANPUMP

<http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov/>

```

Computer Controlled Infusion Pump. Revision: 31/03/99          SIMULATION
Drug: remifentanyl      Parameters: Minto/Schnider

Current time: Day: 01 Time: 15:42:37
Elapsed time: 63 minutes 7 seconds

Location  Units      Predicted      Target
Plasma    ng/ml      4.00           4.00
Effect Site ng/ml      4.02           4.00

Total infused:          704.705 ug      10.067 ug/kg
Total infused:          14.094 ml

Pump rate: 11.796 ml/hr. 140.42 (ngs/kg/min)
Effect site level of 3.00 expected in 2.1 minutes

----- Functions -----
F1: change target concentration.      F6: select constant rate mode.
F2: change look-ahead concentration.  F8: target the plasma concentration.
F5: simulate as fast as possible.     F10: terminate infusion at end of study.

Pump status: OK
    
```

F. Szark DU 2007

STANPUMP <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov/>

```

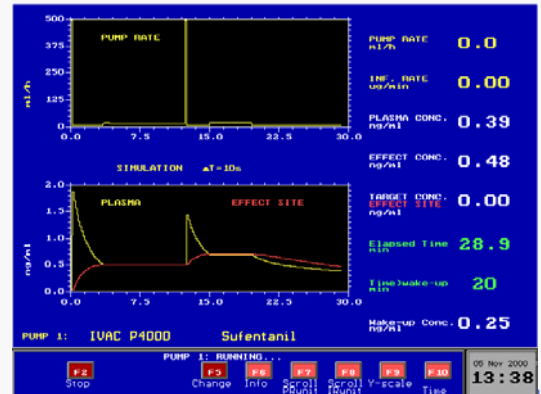
D:\Pharmac\TCIFRE~1\STANPU~1\STANPU~1.EXE
Computer Controlled Infusion Pump
Revision date: 31/03/99
ESC (escape) to exit

Please select drug
1 = fentanyl
2 = alfentanil
3 = sufentanil
4 = dexmedetomidine
5 = thiopental
6 = midazolam
7 = diazepam
8 = propofol
9 = lidocaine
10 = ketamine
11 = methohexital
12 = etomidate
13 = methadone
14 = pancuronium
15 = vecuronium
16 = atracurium
17 = rocuronium
18 = lorazepam
19 = remifentanyl
20 = external

Your selection: _
    
```

F. Sztrark DU 2007

STELPUMP <http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov/>



2007

Diprifusor®

Premier système d'AIVOC commercialisé en France

- Proposé pour l'administration du propofol chez l'adulte (≥ 16 ans, > 30 kg)
- Modèle de Gepts modifié par Marsh :
 - sujets adultes jeunes ASA I ou II, avec le poids comme seule covariable
 - biais de -7%, imprécision de 18%
- Fresenius, Alaris, Graseby

F. Sztrark DU 2007



Master-TCI (Fresenius)



Alaris IVAC

L'AIVOC aujourd'hui

- AMM des médicaments basée sur les concentrations plasmatiques (propofol, sufentanil, rémifentanyl)
- Dispositifs médicaux : réglementation européenne avec nécessité du marquage CE (Diprifusor®, base Priméa, AsenaPK)

F. Sztrark DU 2007

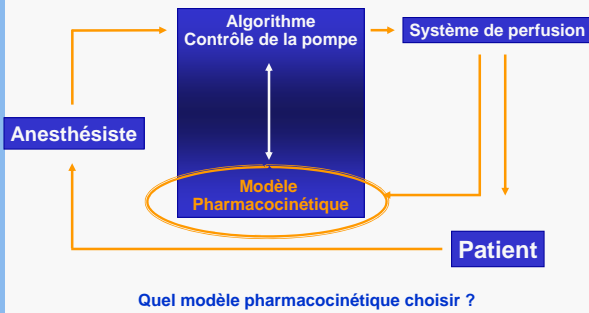
Nouveaux dispositifs d'AIVOC

- Hypnotique : Propofol (SPR, générique)
 - Modèle de Marsh (Diprifusor)
 - Modèle de Schnider
- Morphiniques
 - Rémifentanyl (Minto)
 - Sufentanil (Gepts)



F. Sztrark DU 2007

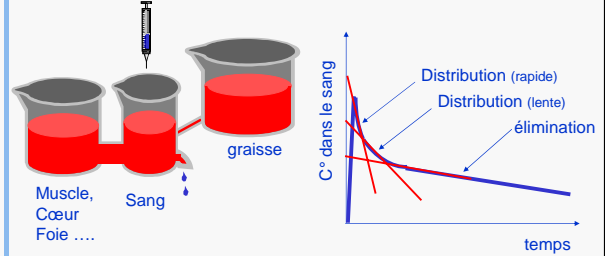
Principe de l'AIVOC



F. Szark DU 2007

Modèle des agents anesthésiques

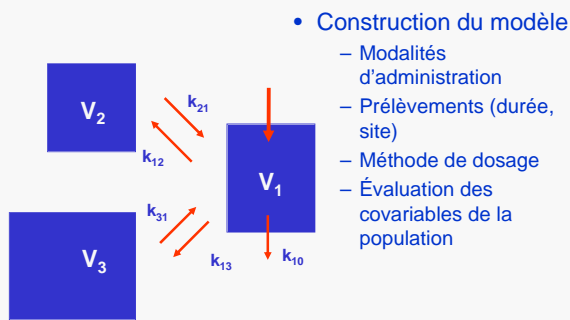
= modèle à 3 compartiments



$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

F. Szark DU 2007

Modèle des agents anesthésiques



F. Szark DU 2007

Modèles PK

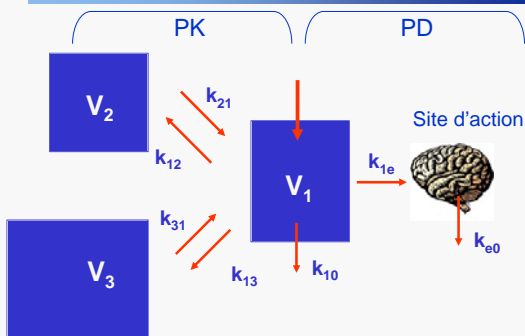
	Propofol Marsh	Propofol Schnider	Rémifentanil Minto	Sufentanil Gepts
Vc	0.228 L/kg	4.27 L	f(âge, LBM)	14.3 L
k_{10}	0.119	f(âge, LBM)	f(âge, LBM)	0.0645
k_{12}	0.112	f(âge)	f(âge, LBM)	0.1086
k_{13}	0.0419	0.196	f(âge, LBM)	0.0229
k_{21}	0.055	f(âge)	f(âge, LBM)	0.0245
k_{31}	0.0033	0.0035	f(âge)	0.0013

k en min⁻¹

Ex: $Vc \text{ remifentanil} = 5.1 - 0.0201 \cdot (\text{age}-40) + 0.072 \cdot (\text{LBM}-55)$

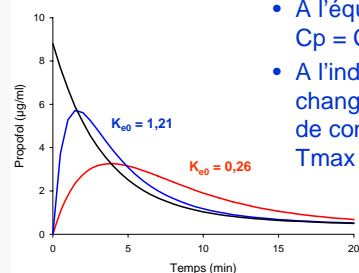
F. Szark DU 2007

Modèle PK/PD des anesthésiques



F. Szark DU 2007

Importance de la k_{e0}



- A l'équilibre (entretien) : $C_p = C_e$
- A l'induction et lors des changements de cible : pic de concentration $C_e \uparrow$ et $T_{max} \downarrow$ quand $k_{e0} \uparrow$

Propofol 2 mg/kg
Modèle de Marsh

F. Szark DU 2007

Modèles PK pour le propofol

F. Sztark DU 2007

Modèles PK pour le propofol

- **Modèle de Marsh** (Diprifusor®)
- **Modèle de Schnider**

F. Sztark DU 2007

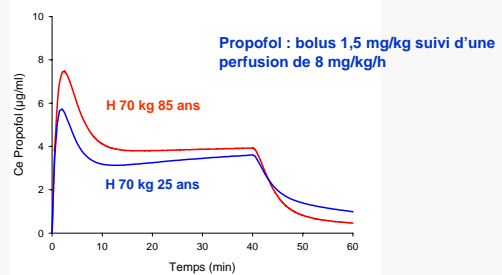
Modèle de Schnider

- Modèle pharmacocinétique de population : covariables : âge, poids, masse maigre
- Validé chez des patients âgés de 25 à 81 ans, et de poids de 44 à 123 kg
- Biais de -7% à -19%, précision de 8 à 19%

Schnider et al . Anesthesiology 1998

F. Sztark DU 2007

Influence de l'âge



Simulation de l'évolution des Ce avec le modèle de Schnider

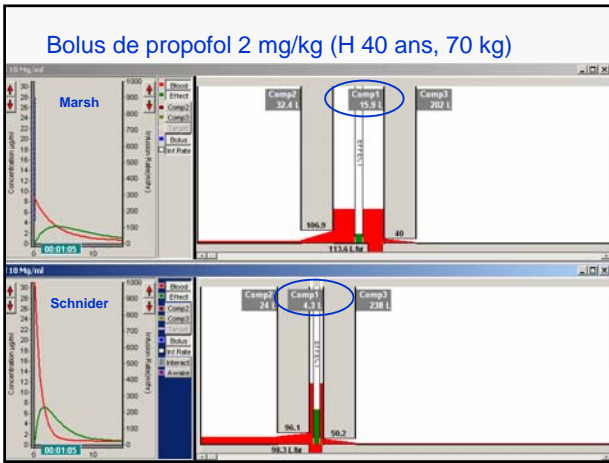
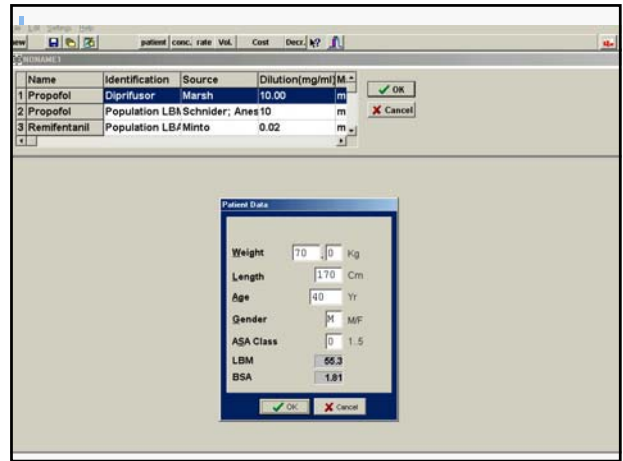
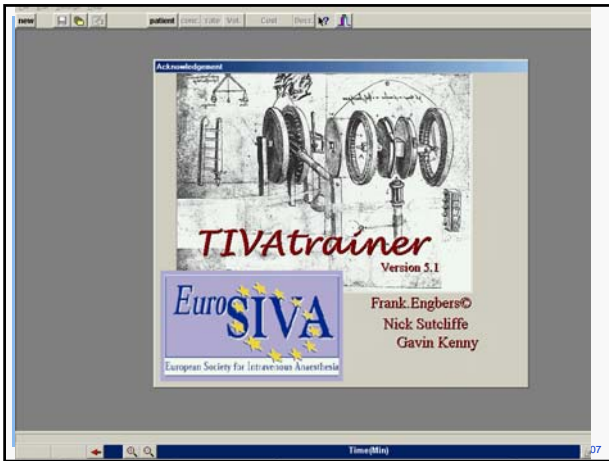
F. Sztark DU 2007

Modèle de Schnider vs Marsh

	Modèle de Marsh	Modèle de Schnider
V1 (litres)	0.228 * poids	4.27
K10 (min-1)	0.119	0.0443+0.0107*(poids-77)-0.0159*(LBM-59)+0.0062*(taille en cm-177)
K12 (min-1)	0.112	0.302-0.0056*(âge-53)
K13 (min-1)	0.0419	0.196
K21 (min-1)	0.055	(1.29-0.024*(âge-53))*(18.9-0.391*(âge-53))
K31 (min-1)	0.0033	0.0035
Ke0 (min-1)	1.21	0.456

F. Sztark DU 2007

	Schnider	Marsh
Vc	4,27	15,96
K10	0,3836	0,119
k12	0,4033	0,112
K13	0,1958	0,0419
k21	0,0664	0,055
K31	0,0035	0,0033
Schnider Marsh		
H 70kg 170 cm 35 ans		
V1	4,27	15,96
V2	25,93511	32,50036
V3	238,876	202,6436
CL1	1,637972	1,89924
CL2	1,722091	1,78752
CL3	0,836066	0,668724



Comparaison Marsh/Schnider

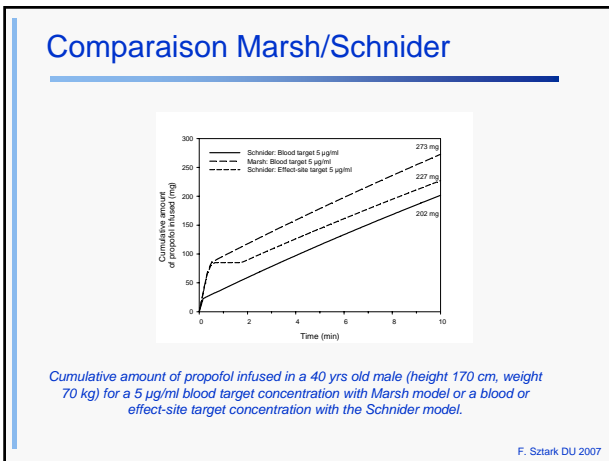
Induction en AIVOC avec le Diprifusor®
Cc = 4 µg/ml

Simulation en parallèle de l'évolution des Cp et Ce avec le modèle de Schnider

Simulation réalisée à partir des données du Diprifusor® avec PKPD Tools

→ Différences importantes lors de l'induction

F. Sztark DU 2007



Modification de la k_{e0} du modèle de Marsh

$k_{e0} = 0,26 \text{ min}^{-1}$ (Marsh Diprifusor®) Pic à 4 min

$k_{e0} = 1,21 \text{ min}^{-1}$ (Marsh Base Primea) Pic à 1,7 min

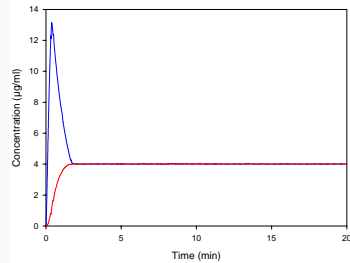
Modification de la k_{e0} pour le modèle de Marsh pour obtenir le même pic d'action à 1,7 min

F. Sztark DU 2007

Induction avec le modèle de Schnider

En pratique : cibler le site d'action

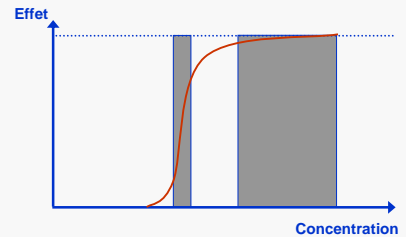
Concentration cible
au site d'action = 4-6 µg/ml



F. Sztark DU 2007

Bénéfices cliniques de l'AIVOC

- Chaque fois qu'un effet pharmacodynamique précis est recherché
- Titration



F. Sztark DU 2007

Bénéfices cliniques de l'AIVOC

Indications liées au terrain

- Sujet âgé, fragile
- Stabilité hémodynamique

Indications liées aux contraintes chirurgicales ou anesthésiques

- Maintien d'une ventilation spontanée (ID, endoscopies, ...)
- Réveil rapide et sûr
- Sédation peropératoire

F. Sztark DU 2007

AIVOC versus administration manuelle de propofol pour la laryngoscopie et la bronchoscopie

	AIVOC	Ad. manuelle	P
N =	27	27	
Dose Propofol (mg/kg)	391 ± 165	385 ± 186	NS
Mouv ^s Laryngoscopie (Nb)	4	12	< 0.05
Ouverture Yeux (min)	4.6 ± 2.0	10.8 ± 7.3	< 0.05
DmaxPAM + (%)	6.8 ± 1.4	19.0 ± 2.5	< 0.05
DmaxPAM - (%)	8.9 ± 1.2	20.9 ± 1.7	< 0.05
Apnée (Nb)	4	23	< 0.05
PaCO ₂ à la fin	50 ± 7	58 ± 9	< 0.05

Passot et al. Anesth Analg 2002;94:1212-6

F. Sztark DU 2007

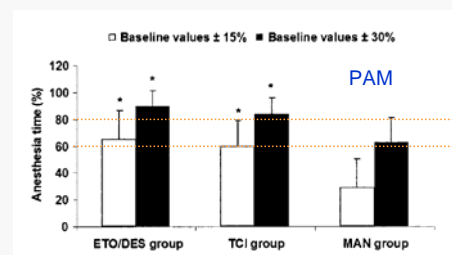
A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery

- 52 patients > 80 ans, fracture de hanche
- Randomisés en 3 groupes
 - Etomidate / desflurane + Alfentanil
 - Propofol AIVOC Cp = 1 µg/ml paliers de 0,5 + Alfentanil
 - Propofol manuel 1mg/kg puis bolus de 10 mg + Alfentanil

Passot et al. Anesth Analg 2005; 100: 1338-42

F. Sztark DU 2007

A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery



Passot et al. Anesth Analg 2005; 100: 1338-42

F. Sztark DU 2007

Conclusion : Objectif de concentration

- Relation concentration/effet (mesure ?)
- Raisonner en objectif de concentration
- Apport des nouveaux dispositifs d'AIVOC
 - AIVOC propofol
 - AIVOC morphiniques
- Connaître les caractéristiques des différents modèles PK

F. Szark DU 2007

Exemple : Anesthésie Propofol/Sufentanil en AIVOC

The screenshot displays the AIVOC interface for two drugs: Propofol and Sufentanil. For Propofol, the concentration is set to 10.0 mg/ml, the mode is Schneider, and the ICI Effect is 2. For Sufentanil, the concentration is 5.00 µg/ml, the mode is Gaptis, and the ICI Effect is 2. Patient parameters include weight (69 kg), height (1.72 m), and BMI (23.3). The interface also shows a 'NOM DU SERVICE' field and a 'PATIENT?' confirmation button.

F. Szark DU 2007

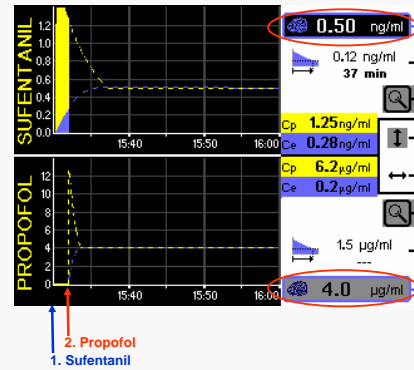
Quelles concentrations cibles ?

Propofol µg/ml : Induction (4-6 ou titration), Entretien (3-6), Réveil < 2

remifentanyl ng/ml		sufentanil ng/ml
0,6-1,5	Ventilation spontanée	0,09-1,5
4-6	Induction-intubation	0,4-0,6
3-6	Chirurgie non cardiaque + hypnotique	0,2-0,6
5-15	Chirurgie cardiaque	0,4-1,5

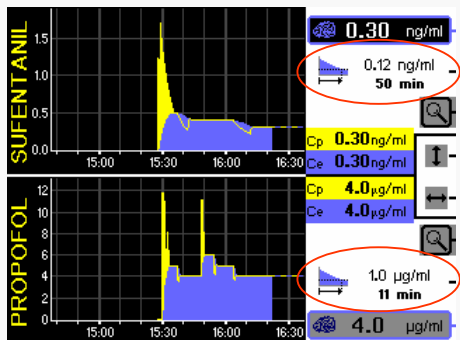
F. Szark DU 2007

Concentrations cibles et Séquence d'induction – Ex : propofol/sufentanil



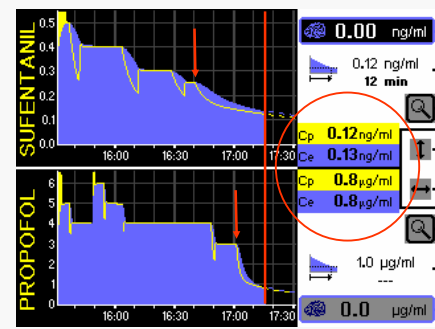
F. Szark DU 2007

Entretien : Adaptation et Anticipation du réveil



F. Szark DU 2007

Réveil



F. Szark DU 2007