

Target-controlled infusion devices: are we missing much?

Francois Donati, MD, PhD · Donald R. Miller, MD ·
Pierre Fiset, MD

Published online: 11 January 2011
© Canadian Anesthesiologists' Society 2011

Total intravenous anesthesia is probably less popular in North America than in other parts of the world, perhaps because of limited access in Canada and the United States to target-controlled infusion (TCI) devices to deliver intravenous drugs, such as propofol and remifentanyl. The principle of operation of commercially available TCI devices, such as the Diprifusor[®], (Astra-Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, UK) is rather simple. The operator selects a target plasma concentration of drug (e.g., propofol) that the patient requires for a specified procedure, and the TCI device automatically administers a small bolus loading dose followed by a kinetically driven infusion rate to rapidly attain and then maintain that drug concentration until a new drug concentration is selected.^{1,2} The TCI device informs the anesthesiologist in real time of the population-based theoretical drug *plasma* concentration attained and the quantity of drug delivered. It is also possible to set TCI devices to target *effect-site* concentrations. In this case, the infusion rate takes into account the time lag between the plasma and the site of action (e.g., the brain in the case of hypnotics and opioids). In the United States, the Food and Drug Administration did not deem TCI devices sufficiently advantageous in anesthesia to approve their

commercial use,³ and the devices are also not currently available in Canada. Are we being deprived of a truly useful tool to improve delivery of intravenous anesthetics, or are these devices merely gadgets that are useful in the research arena but much less so in the clinical setting?

At first glance, the concept of the TCI device is clinically appealing. The anesthesiologist enters the patient's covariates (age, weight, and height) with a population kinetic data set from a selection menu; the TCI device then calculates and delivers in real time the correct amount of drug that will rapidly achieve the desired target plasma or effect-site drug concentration. Whenever a new drug concentration is selected, the TCI calculations consider all drug history to achieve the new target concentration as soon as possible. There is no need to adjust the infusion rate to take into consideration complex pharmacokinetic redistribution and elimination processes or effect site time lag – the machine does all of this for you! Users of TCI devices do not think in terms of bolus doses and infusion rates, but rather in terms of target concentrations. Some users have pushed the concept even one step further and used TCI devices in their research to explore relationships between a concentration and a desired effect, such as loss of consciousness or specific bispectral index (BIS) targets. In this issue of the *Journal*, Austrian and Chinese groups collaborated to examine the responses to propofol when using this technology in two different patient populations.⁴ Their findings suggest that Chinese patients were more sensitive to propofol than Austrian patients. Their study can be viewed as an example of the advantages and limitations of TCI devices.

The authors administered propofol to all patients in the same manner, but instead of giving a certain dose or a certain dose per kilogram, they programmed the TCI device, in this case the Diprifusor[®], to achieve a target

F. Donati, MD, PhD (✉)
Département d'anesthésiologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, 5415, boul l'Assomption, Montreal, QC H1T 2M4, Canada
e-mail: francois.donati@umontreal.ca

D. R. Miller, MD
Department of Anesthesia, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

P. Fiset, MD
Department of Anesthesia, McGill University, Montreal, QC, Canada

plasma concentration of propofol of $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and to maintain that target concentration for one minute; the device then increased the target to $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for the second minute, and so on, until a target concentration of $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ was achieved in the fifth minute. To deliver the appropriate amount of propofol, the TCI device does not measure the actual propofol concentration; rather, it relies on known relationships between dose and concentration. In other words, the device must be fed pharmacokinetic data chosen from a variety of population pharmacokinetic models that differ slightly from each other. In that study, the pharmacokinetic model developed by Marsh *et al.*⁵ was used to predict the plasma drug concentration. The model was developed in European patients; however, even within a relatively homogeneous population, actual drug concentrations are within 53% of predicted concentrations in 90% of patients, the remaining 10% showing even greater discrepancies.⁶ More recently, a more refined analysis using the Marsh model showed even greater errors with a bolus dose or rapid infusion, with 90th percentile values deviating from predicted concentrations by as much as 100%.¹ In addition, the validity of such kinetic models in other populations, such as the Chinese, is unknown. When the operator selects a desired target concentration, e.g., $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, the true plasma concentration might overshoot or undershoot the target by a considerable margin. However, whether the patient is Chinese or Austrian, the dosing regimen required to attain the target drug concentration remains the same for all patients of the same sex with similar age, weight, and height. Thus, in the Dahaba *et al.*⁴ study, we do not know if the same plasma propofol concentration was achieved in both Chinese and Austrians; however, we can say that the study subjects with similar covariates received comparable doses of propofol.

The concentration of a drug in plasma is a useful measure so long as it can be regarded as a direct surrogate of its concentration at the site of action, or effect-site concentration. In the case of propofol, the site of action is the brain, so plasma concentrations are useful provided that they are equal to, or at least have a predictable relationship with, brain concentrations. As a rule, plasma and effect-site concentrations are different, because there is protein binding in plasma and only the free drug interacts with the receptor. Dahaba *et al.*⁴ suggest that lower levels of serum protein in the Chinese might explain the enhanced effect of propofol compared with the Europeans. The hypothesis is plausible, but it was not tested in their study. Still, within the same patient, protein binding should stay reasonably constant with time; thus, at steady state, the relationship between plasma and effect-site concentrations would remain relatively constant.

Due to a lag between plasma and effect-site concentrations, large discrepancies between plasma and effect-site

concentrations are introduced when plasma concentrations change abruptly. The lag time might be relatively short, one to two minutes, but it is clinically apparent that one has to wait before a bolus dose of propofol induces anesthesia. This lag time can be incorporated into the pharmacokinetic model, and the effect-site concentrations can be calculated.² Given that the concentrations varied every minute in the Dahaba *et al.*⁴ study, the calculated effect-site concentrations were consistently lower than the estimated plasma concentrations. The TCI device displays effect-site concentrations, but these are estimated rather than measured values, and they are no more accurate than plasma concentrations. The effect-site concentrations depend on the kinetic data selected to run the device; however, they are also subject to uncertainties about the lag time, normally represented by the parameter k_{e0} .

One might argue that concentrations are not important – what counts is the effect. There have been attempts to couple TCI devices to a measure of effect (e.g., the BIS values) with feedback loops to adjust the infusion rate. Some systems have been developed, but they are not widely available.^{7–9} In practice, however, depth of anesthesia is not adjusted according to just one variable, but rather to a constellation of factors, such as the hemodynamic state of the patient, the anticipated stimuli, and past response to the same drugs. Users of TCI devices will either increase or decrease the “target concentration” in response to perceived under- or over-dosing, respectively. They will state, for instance, that they increased the concentration from 3 to $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, but the actual concentrations may be incorrect. Those who do not have access to a TCI device will default to a manually controlled infusion pump and increase the infusion rate until the desired effect is reached. In this case, if the pump settings are changed from, for example, $150 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ to $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, the clinician can be sure that the infusion rate was increased and by how much. Dahaba *et al.*⁴ could have used a manually controlled pump to administer propofol by rapid infusion over five minutes in both groups of patients. Provided that the chosen infusion rate was similar to that administered by a TCI device, the results would have been comparable to those presented in their article, except we would know the amount of propofol required to induce anesthesia in Austrian and Chinese patients. We now know that Chinese adults require approximately 28% less propofol than their Austrian counterparts, but the actual dose in each group cannot be derived from the results that are provided.

The different results between the Chinese and European patients could be due either to pharmacokinetic or pharmacodynamic differences, or a combination of both. The use of TCI devices cannot resolve the issue, because concentrations are calculated, not measured, using a pharmacokinetic model that might not be valid in

the populations studied. Knowledge of which mechanism(s) plays a role would be more than academic. For example, if these differences could be accounted for by differences in protein binding, an increased sensitivity to propofol could be predicted, everything else being equal, in all individuals with low serum protein and not just the Chinese. However, contrary to what the authors suggest, it is unrealistic to map out geographical differences in propofol responses across the world in the absence of such clues. The task would be daunting; it would likely reveal differences between groups of patients that are smaller than inter-individual differences within the same population, and it would not provide a mechanistic explanation. This being said, it is interesting to document that such differences may exist. Whether or not the clinician uses a TCI device, the task is to administer more drug if the patient has too little and to administer less drug if the patient has had too much. This task can be accomplished by changing the infusion rate manually as required, as is performed in most North American centres, or by targeting a hypothetical concentration as is done elsewhere. However, TCI pharmacology has shown at least two important concepts applicable to manual infusions. First, an efficient and rapid change to higher blood concentration is better accomplished with the administration of a small bolus followed by an increase in infusion rate. Second, to maintain a reasonably stable plasma concentration with a manual infusion, the rate has to be decreased gradually over time.¹⁰

While the concept of a target concentration is clinically useful, it has its limits when used for pharmacological investigation. It cannot be substituted for direct measurement of drug concentrations when comparing responses to drugs in different patient populations.

Les dispositifs d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration: nous manquent-ils?

L'anesthésie intraveineuse totale est probablement moins populaire en Amérique du Nord que dans d'autres parties du monde, peut-être en raison de l'accès limité, au Canada et aux États-Unis, de dispositifs d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) pour administrer des médicaments par voie intraveineuse, comme le propofol et le rémifentanyl. Le principe d'opération des dispositifs d'AIVOC disponibles sur le marché tels que le Diprifusor[®] (AstraZeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, R.-U.) est relativement simple. L'opérateur choisit la concentration plasmatique cible du médicament (par ex., du propofol) requise par le patient pour une intervention en particulier,

et le dispositif d'AIVOC administre automatiquement une dose de charge en bolus suivie par un débit de perfusion calculé selon la cinétique du médicament afin d'atteindre rapidement puis de maintenir la concentration voulue jusqu'à ce qu'une nouvelle concentration soit sélectionnée.^{1,2} Le dispositif d'AIVOC informe l'anesthésiologiste en temps réel quant à la concentration *plasmatique* atteinte du médicament, soit la concentration théorique selon la pharmacocinétique de population et de la quantité de médicament administrée. On peut également régler les dispositifs d'AIVOC afin qu'ils ciblent les concentrations *au site effecteur*. Dans un tel cas, le débit de perfusion tient compte du délai entre le plasma et le site d'action (par ex., le cerveau dans le cas des médicaments hypnotiques et des opioïdes). Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a estimé que les dispositifs d'AIVOC n'étaient pas suffisamment avantageux en anesthésie pour approuver leur utilisation commerciale,³ et à l'heure actuelle ces dispositifs ne sont pas non plus disponibles au Canada. Sommes-nous privés d'un outil véritablement utile qui nous permettrait d'améliorer l'administration d'anesthésiques par voie intraveineuse, ou ces dispositifs sont-ils tout bonnement des 'gadgets', bien utiles dans le domaine de la recherche, mais bien moins dans un contexte clinique?

De prime abord, le concept d'un dispositif d'AIVOC semble très séduisant pour une application clinique. L'anesthésiologiste saisit les covariables de son patient (âge, poids et taille) à l'aide d'un ensemble de données de pharmacocinétique de population dans un menu de sélection; le dispositif d'AIVOC calcule ensuite et administre en temps réel la quantité voulue de médicament afin d'atteindre rapidement la concentration plasmatique cible ou la concentration au site effecteur désirée. Si une nouvelle concentration est sélectionnée, les calculs du dispositif d'AIVOC prennent en compte tous les réglages effectués précédemment afin d'atteindre la nouvelle concentration dès que possible. Le débit de perfusion n'a pas besoin d'être ajusté pour tenir compte d'une redistribution pharmacocinétique complexe et des processus d'élimination ou du délai au site effecteur – la machine s'occupe de tout! Les utilisateurs de dispositifs d'AIVOC ne pensent pas en termes de bolus et de débits de perfusion, mais plutôt en termes de concentrations cibles. Certains utilisateurs ont poussé encore plus loin le concept en utilisant des dispositifs d'AIVOC dans leurs recherches afin d'explorer les relations entre une concentration et un effet désiré, comme la perte de conscience ou des cibles spécifiques d'indice bispectral (BIS). Dans ce numéro du *Journal*, des équipes autrichienne et chinoise ont collaboré afin d'étudier l'effet du propofol chez deux populations différentes de patients en utilisant cette technologie.⁴ Leurs résultats suggèrent que les patients chinois étaient plus sensibles au propofol que les patients autrichiens. Cette étude est un excellent

exemple des avantages et des limites des dispositifs d'AIVOC.

Les auteurs ont administré du propofol à tous les patients de la même manière; cependant, au lieu de donner une certaine dose ou une certaine dose par kilogramme, ils ont programmé le dispositif d'AIVOC, ici le Diprifusor[®], pour atteindre une concentration plasmatique cible de propofol de $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ et de maintenir cette concentration cible durant une minute. Le dispositif a ensuite augmenté la cible à $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ durant la deuxième minute, et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'une concentration de $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ soit atteinte dans la cinquième minute. Pour administrer la quantité appropriée de propofol, le dispositif d'AIVOC ne mesure pas la concentration réelle de propofol; en effet, il s'appuie plutôt sur les relations connues entre la dose et la concentration. Autrement dit, il faut fournir au dispositif des données pharmacocinétiques choisies à partir d'une variété de modèles pharmacocinétiques de population, lesquels diffèrent légèrement les uns des autres. Dans l'étude présentée ici, le modèle pharmacocinétique mis au point par Marsh *et coll.*⁵ a été utilisé afin de prévoir la concentration plasmatique du médicament. Ce modèle a été mis au point à partir de données recueillies chez des patients européens; cependant, même dans une population relativement homogène, les différences entre les concentrations réelles diffèrent et les concentrations prédites vont jusqu'à 53% chez 90 % des patients, les 10 % restants montrant des divergences encore plus importantes.⁶ Plus récemment, une analyse plus approfondie à l'aide du modèle de Marsh a démontré des écarts encore plus grands avec une dose bolus ou une perfusion rapide, avec des valeurs du 90^e percentile déviant jusqu'à 100 % des concentrations prédites.¹ De plus, la validité de tels modèles cinétiques chez d'autres populations, comme par exemple les Chinois, est inconnue. Lorsque l'opérateur sélectionne une concentration cible désirée, par ex. $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, la concentration plasmatique réelle pourrait être bien supérieure ou inférieure à la cible. Toutefois, que le patient soit Chinois ou Autrichien, le régime posologique nécessaire à atteindre la concentration médicamenteuse cible demeure le même chez tous les patients du même sexe et d'âge, de poids et de taille semblables. Dès lors, dans l'étude de Dahaba *et coll.*,⁴ nous ne savons pas si la même concentration plasmatique de propofol a été atteinte chez les patients chinois et autrichiens. Cependant, nous pouvons dire que les sujets à l'étude présentant des covariables similaires ont reçu des doses comparables de propofol.

La concentration d'un médicament dans le plasma est une mesure utile tant qu'elle peut être considérée comme un substitut direct de sa concentration au site d'action, ou concentration au site effecteur. Dans le cas du propofol, le cerveau est le site d'action; dès lors, les concentrations plasmatiques sont utiles tant qu'elles sont égales aux

concentrations dans le cerveau ou qu'elles entretiennent au moins une relation prévisible avec ces dernières. En règle générale, les concentrations plasmatiques et celles au site effecteur sont différentes car il y a liaison protéique dans le plasma et que seulement le médicament libre interagit avec le récepteur. Dahaba *et coll.*⁴ suggèrent que des niveaux plus bas de protéines sériques chez les patients chinois pourraient expliquer l'effet plus prononcé du propofol chez cette population par rapport aux patients européens. L'hypothèse est plausible, mais elle n'a pas été testée dans leur étude. Cependant, chez un même patient, la liaison protéique devrait se maintenir plus ou moins constante au fil du temps; dès lors, à un état stable, la relation entre les concentrations plasmatiques et celles au site effecteur devrait demeurer relativement constante.

En raison d'un délai entre la concentration plasmatique et celle au site effecteur, des divergences importantes entre ces concentrations surviennent lorsque les concentrations plasmatiques changent subitement. Le délai peut être relativement court, d'une à deux minutes, mais il est cliniquement apparent qu'il faut attendre avant qu'une dose bolus de propofol induise l'anesthésie. Ce délai peut être intégré au modèle pharmacocinétique, et les concentrations au site effecteur peuvent alors être calculées.² Étant donné que les concentrations variaient chaque minute dans l'étude de Dahaba *et coll.*,⁴ les concentrations au site effecteur calculées étaient constamment plus basses que les concentrations plasmatiques estimées. Le dispositif d'AIVOC affiche les concentrations au site effecteur, mais celles-ci sont des valeurs estimées plutôt que mesurées, et elles ne sont pas plus précises que les concentrations plasmatiques. Les concentrations au site effecteur dépendent des données cinétiques sélectionnées pour l'utilisation du dispositif; toutefois, elles sont aussi sujettes à des incertitudes quant au délai, lequel est normalement représenté par le paramètre k_{eo} .

On pourrait soutenir que les concentrations ne sont pas importantes – ce qui compte c'est l'effet. On a tenté d'associer des dispositifs d'AIVOC à une mesure de l'effet (par ex., les valeurs de BIS) avec des boucles de rétroaction afin d'ajuster le débit de perfusion. Certains systèmes ont été mis au point mais ils sont peu disponibles.⁷⁻⁹ Dans la pratique toutefois, la profondeur de l'anesthésie n'est pas ajustée en fonction d'une seule variable, mais plutôt d'une myriade de facteurs tels que l'état hémodynamique du patient, les stimuli anticipés, et des effets antérieurs des mêmes médicaments. Les utilisateurs de dispositifs d'AIVOC augmenteront ou au contraire réduiront la « concentration cible » en réponse à un sous-dosage ou à un surdosage, respectivement. Par exemple, ils diront avoir augmenté la concentration de 3 à $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, mais les concentrations réelles pourraient être incorrectes. Ceux qui n'ont pas accès à un dispositif d'AIVOC se contenteront

d'une pompe de perfusion à contrôle manuel et augmenteront le débit de perfusion jusqu'à ce que l'effet désiré soit atteint. Dans ce cas de figure, si les paramètres de la pompe sont modifiés de $150 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ à $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, par exemple, le clinicien peut être sûr que le débit de perfusion a augmenté et de combien exactement il a augmenté. Dahaba *et coll.*⁴ pourraient avoir choisi une pompe à contrôle manuel pour administrer le propofol en perfusion rapide sur cinq minutes dans les deux groupes de patients. Si le débit de perfusion sélectionné avait été semblable à celui administré par un dispositif d'AIVOC, les résultats auraient été comparables à ceux présentés dans leur article – mais nous saurions en outre quelle était la quantité de propofol nécessaire pour induire l'anesthésie chez des patients autrichiens et chinois. Nous savons désormais que les adultes chinois nécessitent environ 28 % moins de propofol que leurs homologues autrichiens, mais les résultats de cette étude ne nous permettent pas de déduire la dose véritable nécessaire à chaque groupe.

Les résultats différents entre les patients chinois et européens pourraient être dus à des différences pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, ou à une combinaison des deux. Le recours à des dispositifs d'AIVOC ne peut répondre à cette question, parce que les concentrations sont calculées, et non pas mesurées, en fonction d'un modèle pharmacocinétique qui pourrait ne pas être valable pour les populations à l'étude. Le fait de savoir quel(s) mécanisme(s) joue(nt) un rôle serait plus qu'une question théorique. Par exemple, si on pouvait expliquer ces différences par des différences au niveau de la liaison protéique, une sensibilité accrue au propofol pourrait être prédite, les autres facteurs étant les mêmes par ailleurs, chez tous les patients possédant peu de protéines sériques, et non pas seulement chez les patients chinois. Toutefois, contrairement à ce que suggèrent les auteurs de l'étude, il n'est pas réaliste de cartographier des différences géographiques des effets du propofol à travers le monde en l'absence de tels indices. La tâche serait énorme; elle révélerait probablement des différences entre des groupes de patients qui sont plus petites que les différences interindividuelles au sein de la même population, et elle ne fournirait pas d'explication du mécanisme. Cela étant dit, il est intéressant de documenter qu'il peut y avoir de telles différences. Que le clinicien utilise ou non un dispositif d'AIVOC, la tâche est d'administrer plus de médicament si le patient n'en a pas assez ou moins si le patient en a eu trop. On peut atteindre cet objectif en changeant manuellement le débit de perfusion tel que désiré, comme cela se fait dans la plupart des centres nord-américains, ou en ciblant une concentration hypothétique, comme cela se fait ailleurs. La pharmacologie de l'AIVOC a cependant révélé au moins deux concepts importants qui peuvent être

appliqués aux perfusions manuelles. En premier lieu, si l'on souhaite apporter un changement rapide et efficace vers une concentration plus élevée dans le sang, il vaut mieux administrer un petit bolus suivi d'une augmentation du débit de perfusion. En second lieu, si l'on souhaite maintenir une concentration plasmatique raisonnablement stable à l'aide d'une perfusion manuelle, le débit doit être progressivement réduit au fil du temps.¹⁰

Alors que le concept d'une concentration cible est utile d'un point de vue clinique, son utilité est restreinte lorsqu'il est utilisé pour des analyses pharmacologiques. Il ne peut être substitué pour une mesure directe des concentrations du médicament lorsqu'on compare l'effet des médicaments chez différentes populations de patients.

Funding source None.

Conflicts of interest None declared.

References

1. Masui K, Upton RN, Doufas AG, *et al.* The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 2010; 111: 368-79.
2. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetics models for propofol – defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009; 103: 26-37.
3. Egan TD, Shafer SL. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: surfing USA not!. *Anesthesiology* 2003; 99: 1039-41.
4. Dahaba AA, Zhong T, Lu HS, *et al.* Geographic differences in the target-controlled infusion estimated concentration of propofol: bispectral index response curves. *Can J Anesth* 2011; 58. doi:10.1007/s12630-011-9453-2.
5. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
6. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995; 82: 1328-45.
7. Liu N, Chazot T, Trillat B, *et al.* Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the bispectral index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 465-9.
8. Glass PS. Automated control of anesthesia ten years later: futuristic novelty or present day reality. *Can J Anesth* 2010; 57: 715-9.
9. Hemmerling TM, Charabati S, Zaouter C, Minardi C, Mathieu PA. A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. *Can J Anesth* 2010; 57: 725-35.
10. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC₅₀-EC₉₅ propofol-opioid concentration that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62.