

## Unerwünschte Wechselwirkungen von Anästhetika mit anderen Pharmaka – Arzneistoff-Interaktionen in der Anästhesie\*

*Undesirable interactions of anaesthetics with other agents – drug interactions in anaesthesia*

M. Kretzschmar

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Wald-Klinikum Gera gGmbH  
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Schirrmeyer)

**Zusammenfassung:** Neben der klinisch sinnvollen Kombination von Wirkstoffen haben in den letzten Jahren Arzneistoff-Interaktionen (AI) wiederholt die Pharmakotherapie kompliziert, deren Sicherheit eingeschränkt und zum Rückzug von Pharmaka aus dem Markt geführt.

AI können sowohl innerhalb als auch außerhalb des menschlichen Organismus auftreten. Prinzipiell lassen sich AI in *in vitro* (Inkompatibilitäten), pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen unterscheiden. Allerdings sind die Kenntnisse über diese Zusammenhänge im einzelnen teilweise noch lückenhaft. AI sind aufgrund der Polymedikation bei hospitalisierten Patienten häufig und oft mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Im Rahmen einer Anästhesie kommen zahlreiche potente Wirkstoffe mit relativ geringer therapeutischer Breite zur Anwendung. Das Risiko von AI ist deshalb in der Anästhesie sehr groß. Viele der unerwünschten AI können die vitalen Schutzreflexe beeinträchtigen und somit ohne engmaschige Überwachung zu teilweise schwerwiegenden Komplikationen führen.

Diese Übersicht beschäftigt sich mit den grundlegenden Mechanismen der verschiedenen Wechselwirkungen. Dabei werden sämtliche Schritte zwischen der Applikation des Wirkstoffs und dem Auftreten des klinischen Effektes (Resorption, Verteilung/Proteinbindung, Biotransformation und Exkretion) einer Diskussion unterzogen. Der wichtigste Entstehungsort für anästhesiologisch bedeutsame pharmakokinetische AI ist das mikrosomale Cytochrom P-450-System der Leber. Des Weiteren werden pharmakodynamisch bedingte AI diskutiert.

Über aufgetretene mögliche AI während anästhesiologischer Maßnahmen wird zu selten berichtet, insbesondere über AI, die von geringfügiger Natur sind (z.B. Flush). Daher ist die Anzahl von AI im Rahmen der Anästhesie unbekannt. Es wird eine Checkliste der möglichen AI vorgestellt, die für die Anästhesie relevant sein könnten.

### Einleitung

Die moderne Anästhesie beruht in der Regel auf dem geplanten gemeinsamen Einsatz mehrerer Arzneistoffe. Wechselwirkungen zwischen diesen sind dabei oftmals geradezu die Voraussetzung für eine sinnvolle Anwendung. Unter dem Begriff "Wechselwirkungen" oder "Interaktionen" werden im heutigen Sprachgebrauch jedoch in der Regel unerwünschte gegenseitige Beeinflussungen von Pharmaka verstanden, mit der Folge entweder eines unzureichenden Effektes oder von Intoxikationen durch Überdosierungen (86, 119). Aus Sicht des Autors beschreibt der nicht wertende Begriff "Arzneimittelkoergismus" (138) die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten beim Zusammenwirken verschiedener Pharmaka in biologischen Systemen wesentlich besser: Unter Arzneimittelkoergismus versteht man alle Formen der Interaktion (Zusammenwirken) verschiedener Pharmaka (Arzneistoffe) im biologischen System. Er tritt bei der Kombination (= Wirkungsinterferenz bei gleichzeitiger Zufuhr bzw. Anwesenheit) und Sukzession (Wirkungsinterferenz bei aufeinanderfolgender Anwesenheit) in Erscheinung. Aus dieser Definition leitet sich der im weiteren Text gebrauchte Begriff der Arzneistoff-Interaktion (AI) ab.

AI können quantitative und qualitative Änderungen der gewünschten Wirkung hervorrufen und somit auch zu Wirkungsverlust, lebensbedrohlicher Wirkungszunahme oder unerwünschten (auch unerwarteten) Wirkungen führen und damit die Aufenthaltsdauer, die Kosten sowie die Mortalität im Krankenhaus erhöhen (30).

Während eines durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltes erhalten Patienten im Mittel 10 verschiedene Arzneimittel; sind es weniger als 6, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Wechsel-

\* Nach einem Vortrag auf dem Weiterbildungskurs IV/2 der Europäischen Stiftung für Weiterbildung in der Anästhesiologie (Region Deutschland Süd/Ost), Jena, 11.09.1999

wirkung ca. 5%. Steigt die Anzahl aber über 15 an, dann ist die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Wechselwirkung über 40% (136). Viele Patienten, die dem Anästhesisten vorgestellt werden, nehmen oft mehrere Medikamente aus Gründen ein, die nicht mit dem geplanten Eingriff in Verbindung stehen, und haben damit ein erhöhtes Risiko für AI. Von 6.798 Patienten, die in einer epidemiologischen Multicenterstudie zur Anwendung von Isofluran untersucht wurden, wiesen 75% eine systemische Erkrankung auf, die eine Arzneimitteltherapie sinnvoll erscheinen ließ (95).

AI können entstehen, wenn sich die Wirkung von einem Arzneimittel durch die gleichzeitige Gabe von einem anderen verändert. Sie sind besonders während der Durchführung anästhesiologischer Maßnahmen wahrscheinlich, nicht nur als ein Ergebnis von Wechselwirkungen zu der Begleitmedikation, sondern auch wegen Wechselwirkungen zwischen den Anästhetika selbst und anderen Arzneimitteln, die während des perioperativen Zeitraums appliziert werden. Selbst ein Patient, der keine Arzneimitteltherapie vor dem Krankenhausaufenthalt erfahren hat, erhält wahrscheinlich mehrere Wirkstoffe präoperativ (z.B. Opiate/Opiode, Sedativa/Hypnotika, H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker, Antibiotika). Während der Narkose werden dem Patienten dann in der Regel mehr als 10 Anästhetika oder Substanzen von anästhesiologischer Relevanz appliziert, wobei zu berücksichtigen ist, daß viele der unerwünschten AI in der Anästhesie zu einer zentralen Depression mit Beeinträchtigung der vitalen Schutzreflexe führen können (159, 160). Ohne engmaschige Überwachung können daraus Komplikationen mit katastrophalen Folgen für den Patienten resultieren (58). Die Folgen von AI lassen sich in vielen Fällen durch eine Dosisanpassung vermindern, sofern der Ablauf bekannt ist (und daran gedacht wird!). Im wesentlichen beruhen AI auf drei verschiedenen Ursachen:

- physikalisch-chemische Ursachen,
- pharmakokinetische Ursachen,
- pharmakodynamische Ursachen.

### Physikalisch-chemisch (pharmazeutisch) bedingte Arzneistoff-Interaktionen

Bereits vor der Arzneistoffanwendung am Menschen können Wechselwirkungen auftreten. Das kann insbesondere bedeutungsvoll werden, wenn ein Pharmakon einem anderen zugesetzt wird (Mischspritze, Mischinfusion). Dabei können sich sowohl die physikalisch-chemischen Eigenschaften als auch die Wirksamkeit bestimmter Arzneistoffe verändern. Mögliche Wechselwirkungen sind:

- zwischen Wirkstoffen der Injektions- mit denen der Infusions- bzw. der anderen Injektionslösung,
- zwischen dem Wirkstoff der einen Lösung und Hilfsstoffen der anderen Lösung,
- zwischen dem Wirkstoff der Injektions- und dem

Behältermaterial der anderen Arzneistofflösung (67, 74).

Die Folgen sind ein (nicht sichtbarer!) Wirkungsverlust durch chemische Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Komplexbildungen) oder deutliche physikalische Veränderungen (Ausflockungen, Trübungen, Fällungen, Phasentrennungen). Beispielhaft seien hier genannt:

- Mischen von Lösungen mit unterschiedlichem pH-Wert (Thiopental und Succinylcholin),
- Zusatz von Elektrolyten oder Medikamenten zu konzentrierten Infusionslösungen (z.B. 15% Mannitol),
- Instabilität von Methohexital in Glukose- oder NaCl-haltigen Lösungen,
- Inaktivierung von Glyceroltrinitrat bei Kontakt mit PVC-haltigen Infusionsbestecken.

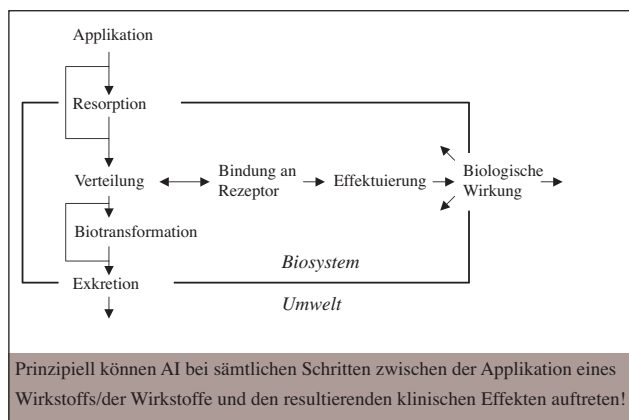
Die Kompatibilität von Mischungen oder Zuspritzungen hängt jedoch auch von deklarierten und nicht-deklarierten Hilfsstoffen des Infusions- und Arzneimittelmediums ab (Antioxidantien, Redoxstabilisatoren, Lösungsvermittler) (9). Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Reaktion ist um so größer, je länger die Kontaktzeit ist oder je konzentrierter die Lösungen sind. Besonders problematisch sind in dieser Hinsicht Mischspritzen zu beurteilen. Diese sollten daher vermieden werden. Insgesamt spielen physikalisch-chemische (galenische) Interaktionen in der Anästhesie eine eher untergeordnete Rolle, können jedoch in der Intensivmedizin einen besonderen Stellenwert erlangen. Im Zweifelsfall sollte man unmittelbar den Sachverstand des Krankenhausapothekers in Anspruch nehmen oder die Fachinformation des Herstellers zu Rate ziehen.

Physikalisch-chemische Reaktionen können auch nach der Applikation von Arzneistoffen in vivo ablaufen ("Pseudoantagonismus" = pharmazeutische Interaktion). Praktische Bedeutung erlangt dieses Phänomen insbesondere bei der Therapie von Überdosierungen und Vergiftungen (Aufhebung der Heparinwirkung durch Protaminsulfat, entgiftende Wirkung von Dithioglycerol bei Quecksilberintoxikation, adsorbierende Wirkung von Carbo medicinalis auf oral aufgenommene Wirk(Gift)stoffe).

### Pharmakokinetisch bedingte Arzneistoff-Interaktionen

Damit Wirkstoffe die angestrebten biologischen Wirkungen im Organismus hervorrufen können, müssen sie zunächst in das Biosystem verbracht werden (Applikation). Entscheidend für den Verbleib eines Wirkstoffs im Biosystem sind Resorption, Verteilung (Proteinbindung!), Biotransformation und Exkretion (Abb. 1). Viele Pharmaka nehmen auf einen oder mehrere dieser Faktoren Einfluß, so daß die Konzentration und die Wirkung des Wirkstoffs am Wirkort Schwankungen unterliegen können. Aus diesem Grund ist die Voraussage pharmakokinetischer Interaktionen schwierig, da die ablaufenden Prozesse

## Klinische Anästhesie



**Abbildung 1:** Ereignisfolge bei der Gabe eines Pharmakons (138). Dargestellt sind Vorgänge im Organismus, an denen sich Arzneistoff-Interaktionen abspielen können.

nur in Ausnahmefällen arzneistoffspezifisch sind. Prinzipiell können AI bei sämtlichen Schritten zwischen der Applikation eines Wirkstoffs/der Wirkstoffe und den resultierenden klinischen Effekten auftreten und man muß daher immer mit solchen Interferenzen rechnen (Abb. 2).

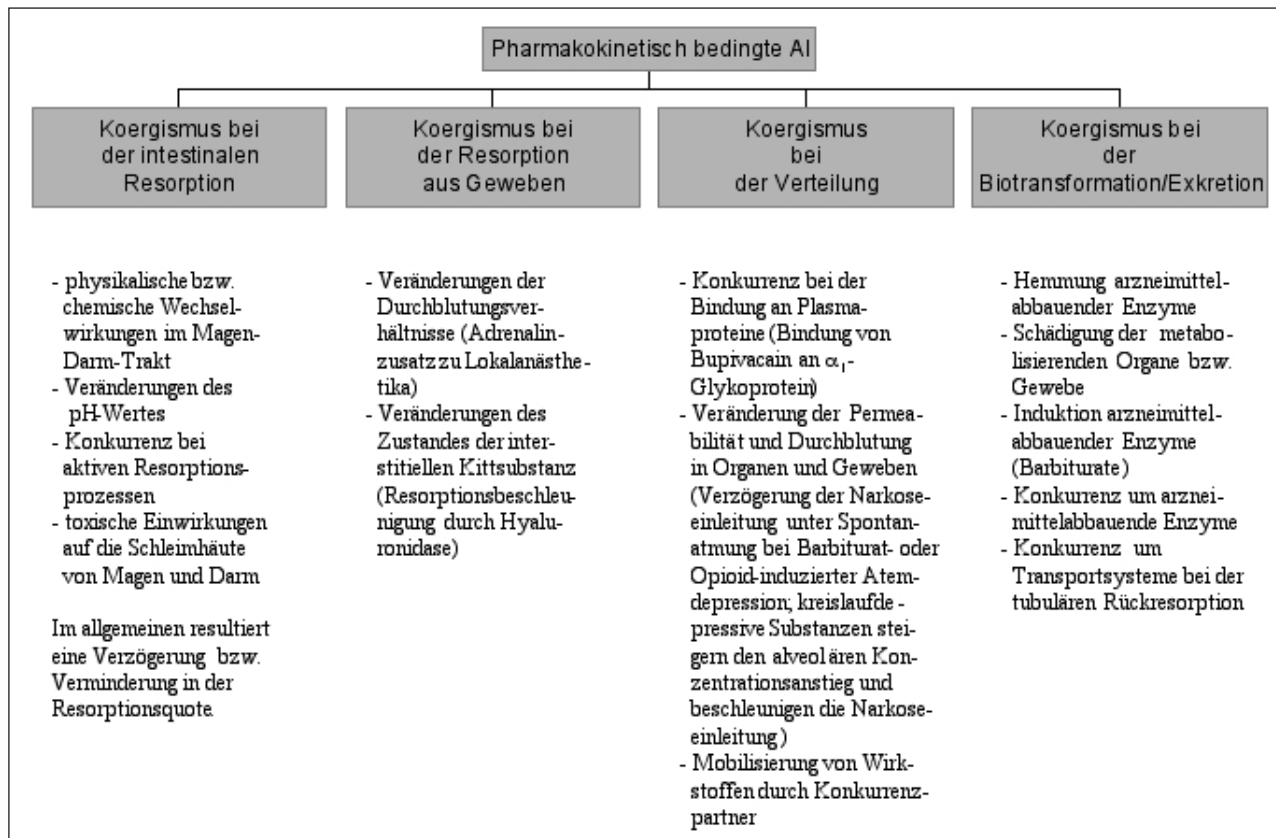
#### Pharmakokinetisch bedingte AI durch Beeinflussung der oralen Bioverfügbarkeit (Magenentleerung, Absorption, präsystemische Elimination)

Interaktionen bis zum Erreichen der systemischen Verfügbarkeit eines Pharmakons sind bei der Magen-

entleerung, der Resorption durch die Darmwand und der Passage durch das portale Stromgebiet einschließlich der Leber gegeben.

Die Magenentleerung hat kaum Einfluß auf das Ausmaß der Resorption (orale Bioverfügbarkeit), jedoch auf deren zeitlichen Ablauf. Dies spielt eine Rolle, wenn ein schneller Wirkbeginn gewünscht ist (sedierende Prämedikation) und die parenterale Gabe nicht in Betracht gezogen wird bzw. wenn der Patient am Operationstag früh seine Dauermedikation erhält. Zu einer Verzögerung der Magenentleerung kann es kommen durch Nahrung (Nüchternheitsgebot!), liegende Position, schwere körperliche Betätigung, nach Unfällen, Schwangerschaft, autonome Neuropathie und Arzneimittel (Antazida, Anticholinergika, Opiate). Die Magenentleerung wird u.a. beschleunigt durch Metoclopramid, Domperidon und Cisaprid (154). Die meisten Arzneimittel werden durch passive Diffusion im Dünndarm resorbiert. Dieser Prozeß wird nur durch Arzneimittel, welche die Dünndarmmukosa schädigen (Neomycin, Zytostatika), gehemmt.

Bei intramuskulärer Injektion ist die Resorption im wesentlichen abhängig von der Wasserlöslichkeit des Pharmakons und der regionalen Durchblutung. Sympathomimetika und auch  $\beta$ -Rezeptorenblocker können bei systemischer Applikation signifikant die Haut- und Muskeldurchblutung verändern. Das kann das Freisetzung-/Anflutungsprofil der applizierten Substanz deutlich beeinträchtigen, spielt aber in der heutigen anästhesiologischen Praxis kaum eine Rolle. Gleiches gilt für rektal applizierte Wirkstoffe.



**Abbildung 2:** Übersicht über die pharmakokinetisch bedingten Arzneistoff-Interaktionen (AI).

Nach oraler Applikation unterliegen einige Wirkstoffe einer ausgeprägten präsystemischen Elimination (First-pass-Effekt), denn der Anteil eines Wirkstoffs, der unverändert in den systemischen Kreislauf gelangt, wird nicht nur durch den Abbau im Darmlumen verringert. Auch beim Durchtritt durch die Mucosa von Magen und Dünndarm können Pharmaka in erheblichem Ausmaß metabolisiert werden (intestinaler First-pass-Effekt). Nach dem Durchtritt durch die Mucosa gelangt der Wirkstoff mit dem Blut der Pfortader in die Leber. Manche Wirkstoffe werden von der Leber so rasch aufgenommen und metabolisiert, dass ein großer Anteil des mit dem Pfortaderblut antransportierten Wirkstoffs bereits bei der ersten Passage ("first pass") durch die Leber weitgehend aus dem Blut entfernt wird (hepatischer first pass-Effekt). Wirkstoffe mit Wirkung auf die Extraktionsrate des betreffenden Pharmakons kommen als Kandidaten für eine solche Interaktion in Betracht, z.B. Katcholamine mit ihrer ausgeprägten Wirkung auf die Splanchnikusdurchblutung (65).

#### **Pharmakokinetisch bedingte AI durch Beeinflussung der Verteilung (Distribution)**

Nach systemischer Absorption liegen die Wirkstoffe im Plasma entweder in einem chemisch gelösten Zustand vor oder werden intravasal an Plasmaproteine (und Erythrozyten) gebunden und so zum eigentlichen Wirkort (Zielgewebe, Rezeptor) transportiert. Die Proteinbindung findet meist mit Albumin oder  $\alpha_2$ -Globulinen statt. Die Eiweißbindungseigenschaften eines Wirkstoffs gehören zu seiner pharmakokinetischen Charakterisierung; Löslichkeit im Plasma bzw. die Bindungsrate an Plasmaproteine hängen in erster Linie von physiko-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffe ab (Ladung, Lipophilität). Gleiches gilt für die extravasale Bindung an Gewebsproteine (Aktin, Myosin), extravasales Albumin, Phospholipide und Rezeptoren. Die prozentuale Bindung ist niedriger als bei den intravasalen Proteinen, die quantitative Bindung jedoch wegen der großen Muskelmasse relevant (16, 138). Für die weitere Betrachtung muß vorangestellt werden, daß nur der nicht gebundene Wirkstoff (freie Plasmakonzentration) pharmakologische Effekte ausüben kann. AI können entstehen, wenn ein anderer Wirkstoff ebenfalls eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen hat und damit die freie Konzentration des ersten Wirkstoffs kurzfristig größer wird (so können Wirkstoffe mit ausgeprägter Proteinbindung wie orale Antikoagulantien durch einige NSAR und Sulfonylharnstoffe aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden, was jedoch nur bei einer Proteinbindung > 90% klinisch relevant wird). Neben vielen Anästhetika beobachtet man bei Muskelrelaxantien eine deutliche Sequestrierung in verschiedenen Kompartimenten des Organismus (Lunge, Leber, Niere, Muskel, Knorpel), welche überwiegend auf einer unspezifischen Proteinbindung beruht (43). Ob die geschilderten Phänomene Auswirkungen auf die Häufigkeit von AI in der klinischen Anästhesie haben, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Eine Sonderstellung nehmen die Inhalationsanästhetika ein, deren Aufnahme und Verteilung weitgehend vom Atemminutenvolumen und Herzzeitvolumen abhängen. Der Anstieg der alveolären Konzentration und damit die Einleitungsgeschwindigkeit wird im wesentlichen durch das Atemminutenvolumen bestimmt. Deshalb kann die Narkoseeinleitung unter Spontanatmung im Falle einer barbiturat- oder opioid-induzierten Atemdepression deutlich verzögert sein. Auf der anderen Seite können Substanzen mit kreislaufdepressiver Wirkung (Einleitungsanästhetika wie Propofol oder Thiopental,  $\beta$ -Rezeptorenblocker) einen rascheren alveolären Konzentrationsanstieg des Inhalationsanästhetikums bewirken und zusätzlich durch die reflektorische Vasokonstriktion mit konsekutiver Zunahme der zerebralen Perfusion die Narkoseeinleitung beschleunigen (46, 140).

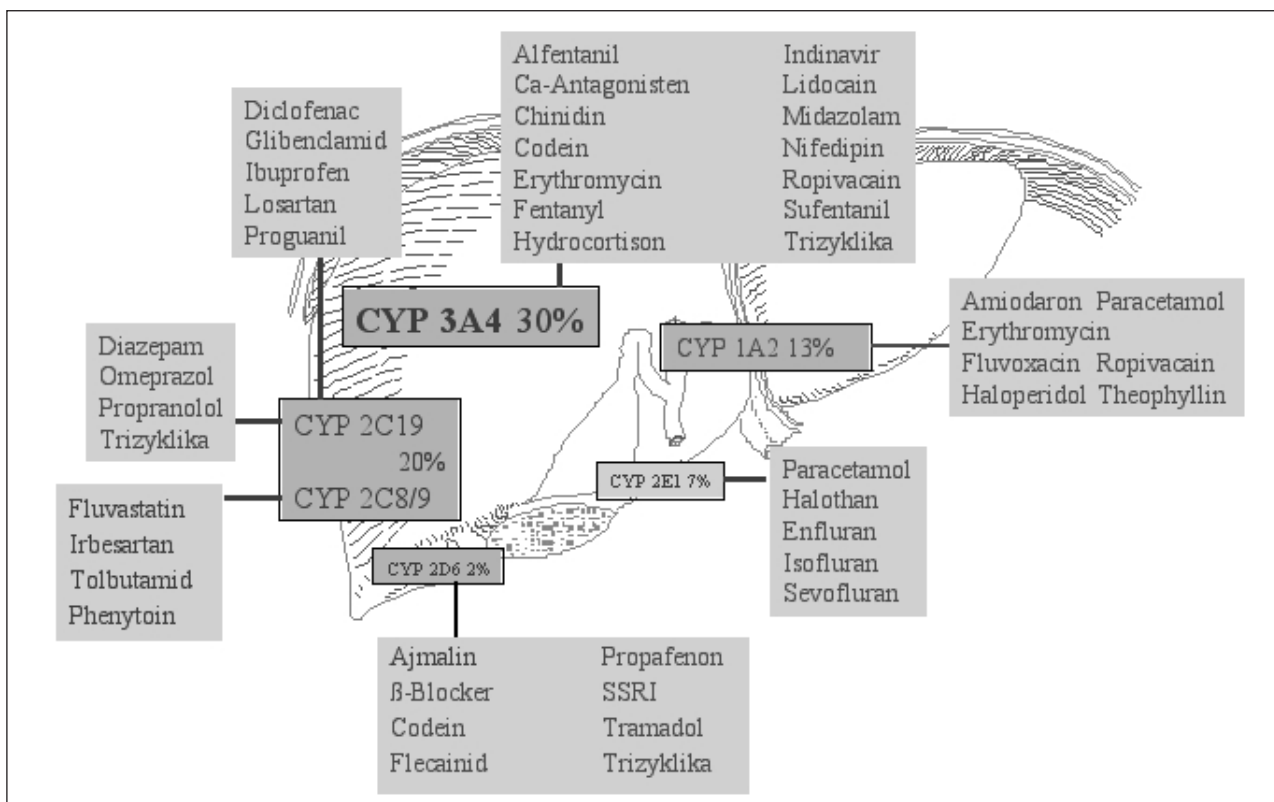
#### **Pharmakokinetisch bedingte AI durch Beeinflussung der Biotransformation**

Anfällig für AI durch veränderte Biotransformation sind Wirkstoffe, die extensiv metabolisiert werden. Die meisten dieser Interaktionen involvieren das mikrosomale Cytochrom P-450-abhängige Monooxygenasensystem (CYP) der Leber. Damit stellt dieses System den wichtigsten Entstehungsort für klinisch bedeutsame pharmakokinetische AI dar. Der überwiegende Teil der (lipophilen) Wirkstoffe wird nicht unverändert ausgeschieden, sondern zuerst mittels Phase I- (Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse) und/oder Phase II-Reaktionen (Konjugation mit wasserlöslichen Substraten wie Glukuronsäure, Glutathion oder Essigsäure) metabolisiert (101). Durch die in der Regel über CYP vermittelten Phase I-Reaktionen ändert sich häufig die Aktivität der Substanz (quantitativ) oder sogar das pharmakologische Wirkprofil (qualitativ). In Phase II-Reaktionen entstehen meist inaktive, oft wasserlösliche Konjugate, die in Urin oder Faeces ausgeschieden werden. Einige wichtige Ausnahmen stellen Morphin-6-Glukuronid und  $\alpha$ -Hydroxy-Midazolam-Konjugate dar, welche analgetisch bzw. sedierend wirken und bei niereninsuffizienten Patienten akkumulieren können (13, 101, 117).

Entwicklungsgeschichtlich ist das Vorhandensein von Enzymsystemen zur Metabolisierung und Elimination von körperfremden Substanzen (Fremdstoffen) bei Tieren und Menschen wahrscheinlich mit dem Schutz vor wirksamen Pflanzeninhaltsstoffen (z.B. Alkaloide, Flavonoide, Terpene) zu erklären. Diese Systeme sind ontogenetisch betrachtet ca. 1 Mrd. Jahre alt (34, 118). Im endoplasmatischen Retikulum gibt es zahlreiche CYP, die alle mit einer eisenhaltigen Haemgruppe Sauerstoff auf Fremdstoffe übertragen, um diese besser wasserlöslich und damit ausscheidungsfähig zu machen. Die CYP werden basierend auf der Übereinstimmung der Aminosäuresequenz in Familien (erste arabische Zahl) und Subfamilien (Buchstabe) eingeteilt. Die zweite arabische Zahl bezeichnet das individuelle Enzym innerhalb einer Subfamilie (27, 51). Für den Metabolismus von Arzneistoffen sind insbesondere die Familien CYP1, CYP2 und CYP3 verantwortlich. CYP befinden sich überwiegend in der Leber



## Klinische Anästhesie



**Abbildung 3:** Verteilungsmuster der hepatischen Cytochrom P-450-Isozyme und deren Substratspezifität für einige anästhesiologisch relevante Arzneistoffe (in Anlehnung an (101, 136)).

und in der Darmwand. Quantitativ am bedeutendsten ist CYP3A, auf das 70% der gesamten CYP-Menge im Darm und 30% der CYP-Menge in der Leber entfällt (Abb. 3). Jeder zweite durch CYP metabolisierte Wirkstoff ist Substrat von CYP3A4, jeder vierte ein Substrat von CYP2D6. Dieser bildet mit nur 2% einen sehr kleinen Anteil am hepatischen Gesamt-CYP und fehlt wegen eines genetischen Polymorphismus bei ca. 5 bis 10% der Mitteleuropäer. Jeder fünfte durch CYP metabolisierte Wirkstoff ist Substrat von CYP2C oder CYP2E1 und jeder zwanzigste ein Substrat von CYP1A2 (101, 29, 52).

CYP sind sehr substratspezifisch, d.h., daß sie nur ganz bestimmte Fremdstoffe, andere jedoch wenig oder gar nicht metabolisieren. Beeinflußt ein Wirkstoff den Abbau eines anderen Wirkstoff, ändern sich die Konzentrationen der Ausgangssubstanz und der Metaboliten eines oder beider Wirkstoffe mit der möglichen Konsequenz einer Wirkungsabschwächung, -verstärkung oder der konzentrationsabhängigen unerwünschten Wirkung. Dies wird klinisch besonders bedeutsam, wenn der betroffenen Wirkstoff eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung und/oder eine kleine therapeutische Breite hat. Die Inhibition tritt in Erscheinung, sobald der Inhibitor das Enzym erreicht hat, dies kann bereits wenige Minuten bis Stunden nach der Applikation der Fall sein. Eine Hemmung der CYP-Aktivität (Inhibition) kann verschiedene Ursachen haben:

- Konkurrenz mit dem Substrat um die Bindungsstelle am Enzym (reversibel),

- Hemmung des aktiven Zentrums (partiell reversibel bis quasi irreversibel),
- irreversible Hemmung durch Interaktion mit Strukturproteinen oder der Haemgruppe,
- Kombination aus diesen Mechanismen (118).

Für die Prävention von AI sind deshalb Kenntnisse über die Identität und Leistungen dieser Enzyme von großer Bedeutung. Deshalb soll darauf noch näher eingegangen werden (Tab. 1). Die CYP3-Familie ist beteiligt an der Verstoffwechslung einer großen Anzahl von endogenen und exogenen Substraten und kann von Steroiden, Makroliden, Antimykotika und Phenobarbital (162) induziert werden. Zu den endogenen Substraten, die von der 3A-Subfamilie metabolisiert werden, gehören Progesteron, Estradiol, Cortisol, Testosteron und Androstenedion. Zu den exogenen Substanzen (Wirkstoffen), die von diesen Enzymen metabolisiert werden, gehören u.a. Erythromycin, Lidocain, Midazolam, Alfentanil, Cyclosporin und Dihydropyridine (Nifedipin) (162). Diese Subfamilie wird beim Menschen von vier Genen (CYP A3A, 3A4, 3A5 und 3A7) gesteuert. CYP3A4 ist die am häufigsten vorkommende CYP-Subfamilie in der Leber. CYP3A4 ist beim Menschen (84) und CYP3A1/2 bei Ratten für die Oxidation von Fentanyl zu Norfentanyl der Hauptkatalysator. Die wichtige First-pass-Oxidation von Midazolam findet im Dünndarm ebenfalls am CYP3A4 in der Mucosa statt (120). CYP3A7 wurde bisher nur in der fetalen Leber gefunden. Rifampicin ist der stärkste Induktor von CYP3A-Enzymen. Andere Induktoren von CYP3A

**Tabelle 1:** Genfamilien 1 – 3 der menschlichen Cytochrom P450-Isoenzyme.

Isozym	Lokalisation	Substrate (Beispiele)	Induktoren	Inhibitoren
CYP1A1	extrahepatisch (hepatisch?)	polyzyklische Kohlenwasserstoffe	polyzyklische Kohlenwasserstoffe	Propofol, NO
CYP1A2	hepatisch	Coffein, Phenacetin, trizyklische Antidepressiva, Erythromycin, Haloperidol, Theophyllin, Paracetamol, Ropivacain	Phenytoin, Phenobarbital, Omeprazol, polyzyklische Kohlenwasserstoffe	Chinolone, Cimetidin
CYP2A6	hepatisch	Cumarin		
CYP2C8	hepatisch	trizyklische Antidepressiva, Diazepam, Hexobarbital	Rifampicin, Phenobarbital	Cimetidin
CYP2C9/10	hepatisch, intestinal	Phenytoin, Diclofenac, Tolbutamid		Sulfaphenazol
CYP2C18/19	hepatisch	Mephenytoin, Omeprazol, Proguanil, trizyklische Antidepressiva, Diazepam	Phenytoin, Phenobarbital	Cimetidin, Sulfaphenazol
CYP2D6	hepatisch, intestinal, renal	Sparteïn, Debrisoquin, Codein, Dextromethorphan, $\beta$ -Rezeptorenblocker, SSRI, trizyklische Antidepressiva	Schwangerschaft	Cimetidin, Chinidin, Methadon
CYP2E1	hepatisch, intestinal, Leukozyten	Paracetamol, Isofluran, Sevofluran, Enfluran	Ethanol, Isoniazid	Disulfiram
CYP3A4	hepatisch, intestinal	Nifedipin, trizyklische Antidepressiva, Dextromethorphan, Alfentanil, Sufentanil, Fentanyl, Erythromycin, Lidocain, Ropivacain, Midazolam, Codein, Diltiazem, Hydrocortison	Rifampicin, Glukokortikoide, Carbamazepin, Phenobarbital	Cimetidin, Troleandomycin, Propofol, Azolantimykotika, Flavonoide (Bestandteil von Grapefruitsaft)
CYP3A5	hepatisch	Coffein, Diltiazem	Dexamethason	Troleandomycin
CYP3A7	hepatisch	Midazolam		

sind Phenobarbital und Phenytoin. Das Enzym wird von Ketoconazol, Troleandomycin, Erythromycin, Cimetidin und Inhaltsstoffen des Grapefruitsafts gehemmt.

Das CYP3A4-Enzym ist für den Metabolismus mehrerer Klassen von Wirkstoffen, die in der Anästhesie benutzt werden, verantwortlich: Opioide (84, 72) (Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil), Benzodiazepine (Midazolam, Diazepam) (80) und Lokalanästhetika (Lidocain, Ropivacain) (84, 116). Interindividuelle Schwankungen in der Clearance dieser Wirkstoffe können das Ergebnis von Unterschieden in der CYP3A4-Expression sein und zu erheblichen AI führen. Eine neuere Studie (60) zeigte, daß die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam um 50% verlängert und die Clearance um 30% reduziert war, wenn im Rahmen der Narkoseeinleitung die parallele Applikation von

Fentanyl erfolgte, wahrscheinlich als Ergebnis einer kompetitiven Hemmung der CYP3A4-Aktivität.

Es ist gezeigt worden, daß Propofol den Metabolismus von Alfentanil und Sufentanil (69) durch die Hemmung von CYP2B1 und CYP1A1 beeinträchtigt, wobei ein konzentrationsabhängiger Hemmeffekt an CYP2B1 und CYP1A1 durch Bindung an die Haemgruppe der Enzyme nachgewiesen werden konnte (28). Propofol hemmt nur bedingt CYP2E1, da das Propofol-Molekül zu groß ist, um effektiv am aktiven Zentrum des Enzyms zu binden. Zusammengefaßt bedeutet dies, daß Propofol den Metabolismus von parallel applizierten Wirkstoffen wie Alfentanil und Sufentanil möglicherweise verändern kann, aber es beeinträchtigt den ohnehin geringen hepatischen Metabolismus von volatilen Anästhetika (Enfluran, Sevofluran) durch CYP2E1 wahrscheinlich nicht.

## Klinische Anästhesie

Fluorierte volatile Anästhetika (Sevofluran, Isofluran, Enfluran, Desfluran) werden in unterschiedlichem Ausmaß durch CYP-Enzyme metabolisiert. CYP2E1 ist das für den Metabolismus von Trichloroethylen, Halothan, Sevofluran und Enfluran in der Leber überwiegend verantwortliche Enzym. Ungefähr 5% von Sevofluran wird rasch zu Fluorid und Hexafluoroisopropanol (HFIP) metabolisiert, welches anschließend glukuronidiert und renal ausgeschieden wird (82, 83). Neuere Studien konnten zeigen, daß CYP2E1 für die Bildung von trifluoroazetylierten Proteinen unter Halothannarkose verantwortlich ist, die als die für Halothan-Hepatitis verantwortlichen Zielantigene gelten (39).

CYP1A2 und 3A4 sind verantwortlich für den Metabolismus von Amid-Lokalanästhetika in der Leber (116). CYP1A2 bildet 3-OH-Ropivacain und CYP3A4 Pipecloxylylid beim Metabolismus von Ropivacain. An CYP1A2 werden auch Verapamil und Fluvoxamin metabolisiert, AI sind bei gleichzeitiger (kontinuierlicher epiduraler) Applikation von Ropivacain zu erwarten. Lidocain wird von CYP3A4 zu Monoethylglycinexylid (MEGX) metabolisiert, was in der Leberfunktionsdiagnostik klinisch genutzt wird. Klinisch bedeutsam ist auch die Interaktion von Midazolam und Clarithromycin an CYP3A4 (164).

Ebenfalls von klinischer Relevanz ist die Tatsache, daß die HIV-1-Proteinase-Hemmer (Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) den Metabolismus fast aller CYP3A4-Substrate hemmen können (101). Die neuen Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie haben die Lebenserwartung von Patienten mit HIV-Infektion deutlich erhöht. Deshalb kommen jetzt häufiger Patienten mit HIV-Infektion oder AIDS unter laufender Chemotherapie zur Operation. Der Anästhesist

muß die zu erwartenden Wechselwirkungen bei der Auswahl des Narkoseverfahrens und der dazu erforderlichen Pharmaka berücksichtigen (136). Es liegen jedoch nur wenige entsprechende klinisch-pharmakologische Studien vor, weshalb die Angaben in Tabelle 2 (und auch in Tab. 5) weitgehend auf den Erkenntnissen zum Metabolismus der jeweiligen Wirkstoffe beruhen.

Mehrere in der Schmerztherapie wichtige (oral applizierbare) Analgetika werden zu aktiven Metaboliten umgewandelt. CYP2D6 metabolisiert Tramadol zu einem Metaboliten [(+)-M1], welcher am  $\mu$ -Rezeptor bindet, und so die analgetische Wirkung erzeugt (126). Zusätzlich ist es für die analgetischen Wirkungen von Codein und Hydrocodon von Bedeutung; es katalysiert die O-Demethylierung dieser Substanzen zu Morphin (24) und zu Hydromorphon (119). Es wird allerdings von Methadon (163) gehemmt, und dies ist wichtig, weil die Verwendung von Methadon bei der Substitutionsbehandlung von Opiat-Abhängigen zu unerwarteter Toxizität von Wirkstoffen führen kann, die ebenfalls Substrate von CYP2D6 sind.

Wie bereits angedeutet, können einige CYP durch Wirkstoffe induziert werden, wodurch sich die Enzymaktivität vervielfachen kann. Induktionsprozesse können sich sowohl auf der Transkriptions-, Translations- und Posttranslationsebene abspielen. Da die Proteinsynthese bei den beiden erstgenannten Mechanismen ein unbedingt notwendiger Schritt ist, kommt es im allgemeinen erst nach Tagen zu meßbaren Aktivitätsänderungen. Diese können aber nach Absetzen der induzierenden Substanz noch tagelang fortauern (lange Halbwertszeit von Proteinen). Bei Interaktionen auf der Post-Translationsebene (z.B. Enzymstabilisation) können die Aktivitätssteigerungen

**Tabelle 2:** Auswahl perioperativ eingesetzter Wirkstoffe, die während der Therapie mit HIV-1-Proteinase-Hemmern wegen des wahrscheinlich hohen Risikos von AI nicht verwendet werden sollten (101, 136).

Substanzklasse	Indinavir	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir
Analgetika			Pethidin Celecoxib	
Antihistaminika	Astemizol Terfenadin	Astemizol Terfenadin	Astemizol Terfenadin	Astemizol Terfenadin
Antiarrhythmika			Amiodaron Chinidin Propafenon	
Hypnotika/ Sedativa	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam	Ceozepat Diazepam Flurazepam Midazolam Triazolam Zolpidem	
Neuroleptika			Clozapin	

schneller eintreten (121). Die wichtigsten induzierenden Substanzen sind Phenobarbital und andere Antiepileptika, die Tuberkulostatika Rifampicin und Rifabutin, Ethanol und zahlreiche Tabakinhaltstoffe. Auch Induktoren zeigen eine gewisse Substratspezifität, induzieren also nicht alle CYP gleichzeitig und gleich stark (Tab. 1). Anästhesiologisch relevante induktionsbedingte AI sind z.B. die Wirkungsabschwächung von Diazepam, Midazolam, Metamizol, Methadon, Paracetamol und Thiopental bei Patienten unter tuberkulostatischer oder antiepileptischer Therapie sowie die erhöhte Hepatotoxizität von Paracetamol bei Alkoholikern (105).

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß pharmakokinetisch bedingte AI durch Beeinflussung der Bio-transformation im hohen Maß auch vom Lebensalter abhängen können. Besonderheiten bietet vor allem der Fet kurz vor und nach der Geburt, das Neugeborene und der junge Säugling in den ersten 3 - 6 Monaten sowie der alte Mensch (88, 89).

#### Pharmakokinetisch bedingte AI durch Beeinflussung der Exkretion

AI bei der Exkretion (renale und/oder biliäre Ausscheidung) spielen bei den in der Anästhesie eingesetzten Pharmaka eine eher untergeordnete Rolle.

Viele Arzneistoffe sind schwache Säuren oder Basen. Deshalb können AI bei der renalen Ausscheidung infolge einer pH-Wert-Veränderung im Urin auftreten. Die passive Rückresorption von Wirkstoffen oder deren Metaboliten kann nur in nicht-ionisierter (fettlöslicher) Form stattfinden. Der Ionisierungsgrad hängt vom pH-Wert des Urins ab. So verstärken Substanzen, die den pH-Wert des Urins erhöhen (z.B. Natriumhydrogencarbonat), die Ausscheidung von schwachen Säuren (z.B. Barbiturate und Salizylate), da diese dann stärker ionisiert vorliegen. Das kann man bei der Therapie entsprechender Intoxikationen ausnutzen (99). In selbiger Weise steigern Verbindungen, die den Urin-pH-Wert senken, die Ausscheidung schwacher Basen. Die Effekte haben jedoch nur klinische Relevanz, wenn der pK<sub>a</sub>-Wert von Basen zwischen 7,5 und 10,5 und der von Säuren zwischen 3,0 und 7,5 liegt und der überwiegende Teil des Wirkstoffs nicht metabolisiert renal ausgeschieden wird (109, 138).

Andererseits spielen auch aktive Transportmechanismen im Hinblick auf die tubuläre Rückresorption eine Rolle. Viele Wirkstoffe oder deren Metabolite werden im proximalen Tubulus aktiv sezerniert. Durch Konkurrenz um dieses Transportsystem können AI entstehen (109, 138).

#### Pharmakodynamisch bedingte Arzneistoff-Interaktionen

Unter diesem Oberbegriff werden die Phänomene des Koergismus auf Rezeptorebene und des Koergismus bei der Effektuierung beschrieben. Sie spielen sich auf der Ebene spezifischer Rezeptoren, Aufnahme-, Transport- und Syntheseprozesse ab oder kommen

durch Beeinflussung übergeordneter Regulationsprozesse zustande (130). Pharmakodynamische AI sind schwer zu klassifizieren. Es gilt, daß jede nicht durch einen pharmakokinetischen Mechanismus erklärable AI als pharmakodynamische AI anzusehen ist (16). Pharmakodynamische AI sind immer dann zu erwarten, wenn die miteinander interferierenden Arzneistoffe an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken (138).

Der Koergismus auf Rezeptorebene kann in unterschiedlichen Formen auftreten (Tab. 3), insbesondere (aber nicht nur) bei strukturell eng verwandten Verbindungen, die am selben Rezeptorareal binden.

Das Phänomen des Koergismus tritt auch bei der Effektuierung nach Wirkstoffapplikation auf. So können durch Interferenz mit Regulations- und Kontrollsystemen und Zusammenwirken unterschiedlicher Funktionseinheiten Effekte von Wirkstoffen modifiziert werden. Ein Synergismus liegt vor, wenn bei gleichzeitiger Anwendung von zwei oder mehr Arzneistoffen der erzielte Effekt der Kombinationen größer ist als der von den Einzelsubstanzen. Addieren sich die Einzeleffekte, d.h. entspricht die Gesamtwirkung der Summe der Einzelwirkungen, so wird dies als additiver Synergismus bezeichnet. Seltener beobachtet man den überadditiven Synergismus (Potenzierung; liegt vor, wenn zum Auslösen der gleichen Wirkstärke die Summe der Dosen der einzelnen Wirkstoffe niedriger ist als die betreffende Einzeldosis der Kombinationspartner).

Viele dieser Interaktionen sind unmittelbar evident (86, 16, 130):

- Interaktionen am Rezeptor (adrenerg: Propranolol, Atenolol und Orciprenalin; cholinerg: Atropin, Chinidin und Neostigmin),
- Beeinflussung spezifischer Transport- und Aufnahmemechanismen ("Katecholaminpumpe" im adrenergen Terminalretikulum: trizyklische Antidepressiva vom Imipramintyp und indirekt sympatholytisch wirkende Antihypertensiva → Wirkungsverlust, trizyklische Antidepressiva vom Imipramintyp und direkt bzw. indirekt wirkende Sympathomimetika → Wirkungsverstärkung),
- Beeinflussung spezifischer Syntheseprozesse (Mikrobiologie: bakteriostatisch wirkende Antibiotika wie Tetracycline, Erythromycin und Lincomycin und Zellwandsynthesehemmer wie Penicilline und Cephalosporine → Wirkungsverlust),
- Beeinflussung übergeordneter Regulationssysteme (zentrale Atemregulation: Opioide und Hypnotika → Addition der zentralen atemdepressiven Wirkungen in der unmittelbar postoperativen Phase),
- Interaktionen auf ZNS-Ebene (verstärkte zentrale Depression: Narkotika und Antihypertensiva; trizyklische Antidepressiva und Ethanol, Hypnotika, Opioidanalgetika; Ethanol und Hypnotika, Sedativa, Opioidanalgetika, Neuroleptika, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva. Exzitation: trizyklische Antidepressiva und Schilddrüsenhormone; MAO-Hemmer der 1. Generation und INH, Pethidin),



## Klinische Anästhesie

**Tabelle 3:** Koergismus auf Rezeptorebene (138).

Phänomen	Erläuterung	Beispiel
kompetitiver Synergismus	Wirkstoffe mit derselben Wirkqualität an einem bestimmten Rezeptor; maximal erreichbare Wirkung und Proportionalität zwischen Wirkungszunahme und Dosis ist gleich, die äquieffektive Dosis ist unterschiedlich durch unterschiedliche Affinität zum Rezeptor	klinisch ohne Bedeutung (Azetylcholin und Formylcholin an cholinergen Rezeptoren)
kompetitiver Dualismus	ein Wirkstoff erreicht nicht die Wirkstärke des anderen Wirkstoffs am gleichen Rezeptor trotz Absättigung desselben; es handelt sich um einen partiellen Agonisten	nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien und Aminoglykosidantibiotika an der motorischen Endplatte
kompetitiver Antagonismus	die maximale Wirkstärke des Wirkstoffs wird durch den Antagonisten nicht vermindert, es ist lediglich eine Steigerung der Dosis des Wirkstoffs erforderlich	Morphin und Naloxon am $\mu$ -Rezeptor
nichtkompetitiver Antagonismus	irreversible Veränderung der Rezeptorstruktur durch einen Wirkstoff verhindert die Auslösung der Wirkung durch den anderen	Dimethylsulfoxid verhindert die Auslösung der Histaminreaktion an der Effektorzelle

- Indirekte Interaktionen (Hyperkaliämie: Kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Kalium-Supplementierung; Ototoxizität: Aminoglykoside und Furosemid; Bradykardie:  $\beta$ -Blocker und Verapamil).

Es bleibt festzustellen, daß AI auf dieser Ebene sowohl bezüglich gleichsinniger unerwünschter Nebenwirkungen als auch bezüglich gleichsinniger therapeutischer Wirkungen möglich sind. Sofern man die meist gut bekannten pharmakodynamischen Eigenschaften der parallel eingesetzten Arzneistoffe berücksichtigt, sind diese AI, sofern sie günstig sind, therapeutisch nutzbar, oder sie lassen sich – falls unerwünscht – vermeiden (109).

### Arzneistoff-Interaktion durch allobiotische Effekte von Zytostatika

Die aggressiven Behandlungsformen der Tumorerkrankungen mit dem Ziel der verbesserten Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeit auch für den älteren Erwachsenen haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen (61). Gleichwohl hat die hierzu erforderliche Polychemotherapie (mit kurativer Intention oder zum signifikanten Tumordebülking) – häufig in Verbindung mit einer Strahlentherapie – das Risiko therapieassoziiertener Nebenerkrankungen durch die allobiotischen Effekte dieser Therapie deutlich erhöht. Zunehmend wird auch die Hochdosischemotherapie mit dem Ziel der Tumoreradikation oder Resistenzüberwindung über eine 6 - 10fache Dosissteigerung bei Tumoren eingesetzt, die durch eine Standardtherapie

nicht oder nur unzureichend kurativ behandelbar sind. Damit wird auch der Anästhesist mit entsprechend vorbehandelten Patienten konfrontiert, sei es bei der anästhesiologischen Betreuung im Rahmen von zum Teil ausgedehnten operativen Eingriffen nach neoadjuvanter Chemotherapie (Down-Staging) oder bei Sekundäreingriffen.

Bei sukzessiver (d.h. aufeinanderfolgender) Gabe von Koergisten (Zytostatika) und Agonisten (Anästhetika) kann eine veränderte biologische Antwort des Agonisten zustande kommen, weil der Koergist über seine Verweilzeit im Organismus hinaus modifizierte biologische Strukturen hinterläßt (= Allobiose) (138). Die Polychemotherapie (und/oder Radiatio) kann dabei Wochen, Monate oder Jahre zurückliegen. Für den Anästhesisten von besonderem Interesse sind potentiell kardiotoxische Substanzen (Anthrazykline, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Amsacrine, Cytarabin, Paclitaxel, Fludarabin, auch Zytokine), die akut oder nach unterschiedlich langer Latenz in 1-10% der Fälle ein Perimyokarditis-Syndrom verursachen können. Nach hohen Dosen ist in bis zu 20% der Fälle mit der Entwicklung einer subakuten Kardiomyopathie zu rechnen (61). Auch an anderen Organsystemen sind anästhesiologisch relevanten Langzeitwirkungen in Betracht zu ziehen (Tab. 4).

Lachgas mit seinen immundepressiven Eigenschaften (50, 139) sollte bei diesen Patienten generell keine Anwendung finden. Unter einer laufenden Chemotherapie muß bei einer Erhöhung der Sauerstoffkonzentration in den Geweben mit einer gesteigerten Toxizität aller antineoplastischen Substanzen gerechnet werden, die ihre Wirkung über die Bildung toxischer Sauerstoffspezies (sog. freie Radikale) entfalten (92). Dies gilt es, bei der Narkosedurchführung zu

**Tabelle 4:** Anästhesiologisch relevante Langzeitwirkungen von Chemotherapeutika in der Onkologie.

Nebenwirkung	Auslösende Therapie	Relevanz
Lungenfibrose	Busulfan, Bleomycin, Melphalan	pulmonale Insuffizienz
Kardiomyopathie	Anthrazykline, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Amsacrine, Cytarabin, Paclitaxel, Fludarabin, Zytokine	kardiale Insuffizienz (auch akut perioperativ)
Nephropathie	Cisplatin	verzögerte renale Elimination, Nierenversagen (auch akut perioperativ)
Panzytopenie	Alkylantien, Anthracycline, Pyrimidinantagonisten, Purinanaloga, Methotrexat	cave: Lachgas; Immundepression
Neurotoxizität	Cisplatin, Cytosinarabinosid, Paclitaxel, Vincaalkaloide	cave: Regionalanästhesie

berücksichtigen. Systematische Untersuchungen zu dieser Problematik liegen bisher nicht vor.

### Arzneistoff-Interaktionen in der anästhesiologischen Praxis

Unser Wissen zu AI basiert auf klinischen Studien, prospektiven klinisch-pharmakologischen Studien, pharmakokinetischen Studien, Fallberichten bzw. Interaktionsmeldungen (in der Anästhesiologie leider eher selten) und tierexperimentellen Studien. Kontrollierte klinische Studien und prospektiv konzipierte klinisch-pharmakologische Untersuchungen haben die größte Aussagekraft, während tierexperimentelle Untersuchungen allenfalls Hinweise auf mögliche Interaktionen liefern. Im Hinblick auf die Gefährdung eines einzelnen Patienten ist es zweckmäßig, die potentiellen AI zwischen Anästhetika (mit Adjuvantien) und einer Begleitmedikation in unterschiedliche Schweregrade einzuteilen (86, 130, 159). In diesem Zusammenhang muß bedacht werden, daß je nach Grunderkrankung und Alter des Patienten, je nach Funktionsfähigkeit der Exkretionsorgane, der Dosierung, der Applikationsart sowie der Anwendungsdauer eine Interaktion mit geringer Relevanz klinisch signifikant werden kann. Andererseits können Wechselwirkungen mit hoher Relevanz unter Umständen keinerlei unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Inter- und intraindividuelle Schwankungen im Ausmaß erschweren generelle Empfehlungen (über AI bei paralleler Therapie mit mehreren hochwirksamen Pharmaka und gleichzeitiger Organdysfunktion in der Intensivmedizin fehlen gesicherte Kenntnisse). Pharmakodynamisch bedingte AI sind bei guter Kenntnis der Pharmakologie der betreffenden Wirkstoffe relativ gut vorhersehbar, pharmakokinetisch bedingte AI dagegen schlechter, da pharmakokinetische Prozesse nicht arzneistoffspezifisch ablaufen.

Trotzdem lassen sich in der Mehrzahl der Fälle ernste Komplikationen ausschließen. Man kann sich AI auch zunutze machen (sinnvolle Kombinationen), dies geschieht in der Anästhesiologie recht häufig. Nur in wenigen Fällen ist das präoperative Absetzen einer vorbestehenden Begleitmedikation indiziert: MAO-Hemmer der 1. Generation, lang wirkende ACE-Hemmstoffe und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, wenn mit erheblichen Volumenverlusten zu rechnen ist, Thrombozytenaggregationshemmer bei geplanter rückenmarksnaher Regionalanästhesie, lang wirkende Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Metformin (36, 136, 145). In Anbetracht der Vielzahl möglicher AI, die in der Literatur beschrieben sind, treten schwere, u.U. tödlich verlaufende Zwischenfälle im Zusammenhang mit einer Anästhesie wohl eher selten auf (und werden sicherlich als solche nicht in jedem Fall auch erkannt) (94).

Zur Vermeidung von AI können "Checklisten" eine Hilfe sein. Solche Checklisten (auch spezifisch für die Anästhesie erstellte) sind nicht neu (5, 35, 55, 58, 105, 130, 151) und bedürfen der ständigen Aktualisierung. Das Hauptproblem besteht in der Auswahl der Arzneistoffe (Welche Wirkstoffe sind anästhesierelevant?) und der Bewertung der AI (diese würde von Experimentalpharmakologen, klinischen Pharmakologen und klinisch tätigen Anästhesisten sicherlich sehr unterschiedlich getroffen werden). Die Tabelle 5 stellt den Versuch eines Kompromisses dar; einerseits wurde die Auswahl der anästhesierelevanten "Agonisten" begrenzt und diese der besseren Übersichtlichkeit wegen nach Wirkstoffgruppen geordnet, andererseits wurde bei der Auswahl der "Koergisten" die in Deutschland gängige Praxis der Arzneimittelverordnung (16) berücksichtigt. AI zwischen den einzelnen Anästhetika bzw. Adjuvantien fanden ebenfalls Berücksichtigung. Einbezogen wurden auch Daten experimenteller Untersuchungen. Die Wichtung der AI erfolgte zunächst nach den Prinzipien der klinischen Pharmakologie (86):

**Tabelle 5:** Checkliste von AI in der Anästhesie. (Siehe Seiten 287 - 290)

Bei den aufgeführten AI handelt es sich um eine Auswahl aus der Literatur, wobei neben den bereits im Text genannten Quellen weitere Originalarbeiten und Übersichten zu Rate gezogen wurden (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 49, 53, 54, 56, 57, 59, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 71, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 85, 87, 90, 91, 93, 96, 97, 98, 100, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 161, 165, 166). Es wurden bevorzugt solche Interaktionen berücksichtigt, deren klinische Relevanz feststeht oder sehr wahrscheinlich ist. Die Anästhetika und ihre Adjuvantien sind in Wirkgruppen zusammengefaßt und die Wirkstoffe alphabetisch geordnet. Zu jeder Interaktion erfolgt eine Bewertung:

- (uv) = unbedingt vermeiden (gut dokumentierte und den Patienten potentiell gefährdende Interaktion, hohes Risiko oder Wirkungsantagonismus; Kontraindikation für die gleichzeitige Applikation),
- (v) = vermeiden (potentiell risikoreiche Interaktion, Dokumentation der Interaktion noch nicht ausreichend bzw. geringere Gefährdung des Patienten; gleichzeitige Applikation nur bei sorgfältiger Kontrolle und ggf. Dosisanpassung)
- (?) = mögliche Interaktion (Dokumentation fraglich, Interaktion aus theoretischen Überlegungen oder dem pharmakologischen Profil der Wirkstoffe ableitbar, Gefährdung des Patienten gering, Auftreten selten; gleichzeitige Applikation im Bewußtsein der möglichen Interaktion gestattet)
- (s) = sinnvolle Wirkstoffkombination.

1. geringe klinische Relevanz (Wechselwirkungen, die auftreten können, aber eine geringere Bedeutung aufgrund des Vorliegens eines oder mehrerer im Folgenden genannter Faktoren haben: Dokumentation fraglich, Gefährdung des Patienten gering, Auftreten eher selten),
2. mäßiggradige klinische Relevanz (bessere Dokumentation der Interaktion erforderlich und/oder geringere Gefährdung des Patienten),
3. hohe klinische Relevanz (gut dokumentiert und potentiell den Patienten gefährdend).  
Diese wurden zu einer Bewertung "empfehlenden Charakters" modifiziert, und eine zusätzliche Bewertungsgruppe wurde eingeführt ("sinnvolle Kombination"), um den Anforderungen der anästhesiologischen Praxis gerecht zu werden (35).

zur Vermeidung von kritischen Kombinationen von Wirkstoffen oder unerwünschten Wirkungen unter Berücksichtigung der Vormedikation

- Nutzung entsprechender Checklisten von AI.

**Summary: In recent years undesirable drug interactions have complicated the safety of drug therapy, repeatedly leading to the withdrawal of drugs from the market.**

**Interaction can occur both within and outside the body. It can be divided into in vitro (incompatibility), pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. However, the knowledge regarding these connections is still incomplete. Drug interactions are frequent in hospitalized patients because of the polymedication under this situation. They are often combined with unwanted side effects. During anaesthesia, numerous potent drugs with relatively small therapeutic width are used, and therefore the risk of interaction is very high. The vital protective reflexes may be influenced by unwanted drug interactions, leading to severe complications.**

**This review is focused on the basic mechanisms of interaction. All steps between the application of the drug and the occurrence of the clinical effect (resorption, distribution/binding to proteins, biotransformation, excretion) are discussed. The most important origin of DI with anaesthesiological relevance is the microsomal cytochrome P-450 system localized within the liver.**

**Unfortunately, anaesthetists tend not to report interactions – especially those of a minor nature such as flushing – and hence the true number of drug interactions is unknown. We include a check list indicating the nature of important drug interactions that the anaesthetist may encounter.**

**Key-words:**  
**Anaesthesia;**  
**Cytochrome P-450;**  
**Drug interactions.**

## Schlußfolgerungen

Zum Ausschluß schwerer, durch AI bedingter Zwischenfälle sollten folgende Grundsätze Beachtung finden:

- solide Kenntnisse über die Pharmakologie und Pharmakokinetik der Anästhetika und ihrer Adjuvantien sowie weiterer anästhesierelevanter Pharmaka und die Ursachen von AI sind für die anästhesiologischen Praxis unbedingt erforderlich,
- Erhebung einer genauen Medikamentenanamnese,
- besondere Vorsicht bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (Aminoglykoside, Antiepileptika, Glykoside, Lithium, Theophyllin) und ggf. Bestimmung der Serumspiegel ("therapeutic drug monitoring")
- besondere Vorsicht bei eingeschränkter Funktion der Eliminationsorgane
- Reduzierung der Anästhetikadosis auf die Menge, die zur Erzielung des gewünschten Effektes gerade eben erforderlich ist unter konsequenter Nutzung des perioperativen Monitorings
- Modifikation der Prämedikation, der Narkoseführung und der postoperativen Schmerztherapie





Klinische Anästhesie

	Anticholinergica		Anxiolytika/Hypnotika						Antiemetika		Nichtopioidanalgetika					Opiate/Opiode							Intravenöse Anästhetika				
	Atropin	Scopolamin	Diazepam	Diklithiumchlor	Midazolam	Droperidol	Haloperidol	Promethazin	Metocloprami	Ondansetron	ASS	COX2-	NSAR	Metimazol	Paracetamol	Alfentanil	Fentanyl	Morphin	Pethidin	Piritramid	Sufentanil	Tramadol	Etomidat	Ketamin	Propofol	Thiopental	
MAO-B-Hemmer	v	v	uv	uv	uv	v	v								?	?	?	uv	?	?	?		?	?	?	?	
Metamizol						?	?	?		?	?																
Methadon			uv	v	v										v	v	v	v	v	v	v					v	
Methotrexat										v	?	uv															
Metoclopramid	?	?				?	?	?		s				s			s										
Mexiletin	?	?													v	v	v	v	v	v	v						
Metformin						?	?	?		?	?	v															
Midazolam															?	?	?	?	?	?	?		?	s	?	?	
Mifepriston												v															
Mirtazapin			v	v	v	v	v	v							?	?	?	?	?	?	?		?	?	?	?	
Mivacurium																											
Morphin			?	?	?			?	s																v		
Moxonidin			?	?	?	?	?	?																?	?	?	?
Nalbuphin			v	v	v			?							v	v	v	v	v	v	v		s				
Naloxon																											
Neostigmin	s	s																									
Nevirapin			?	?	uv						?																
Nifedipin						v				?									uv					?	?	?	?
NSAR										v	?																
Noradrenalin																										?	
Omeprazol		v																									
Ondansetron																											
Orale Kontrazeptiva			?		?									v													
Oxytocin																											
Pancuronium																										?	
Pantoprazol		?																									
Paracetamol									s		v	?															
Pentazocin			v	v	v										v	v	v	v	v	v	v					s	
Pergolid						v	v	?	?																		
Pethidin			v	v	v																					s	
Phenobarbital			v	v	v	v	v	v																?	?	?	
Phenprocoumon										uv	uv	uv	?	?												v	
Phenytoin			?	?	?			v		?	?	?	?	?													
Physostigmin																											
Phytomenadion										uv	?	?	?	?													
Pipecuronium																											
Piracetam						v	v	v																		v	
Prilocain																											
Procain																											
Promethazin																										?	
Propofol			?	s	?																						
Propafenon																										?	
Proteinaseinhibitoren			?	?	uv							?							uv								
Pyridostigmin	s	s																									
Ranitidin														?													
Reboxetin			v	v	v	v	v	v							?	?	?	?	?	?	?		?	?	?	?	
Rifampicin			v	?	?							?	v	v												v	
Rocuronium																											
Ropivacain			s																								
Reverse Transkriptase-Hemmer			v		v						uv	v	v	uv													
Scopolamin								?	?																		
Sevofluran			?	?	?	v									?	?	?	?	?	?	?					v	
Spironolacton										v	?	v															
SSRI			v	v	v	?	?	?																			
Succinylcholin									?																		
Sufentanil			?	?	?			?																s	s		
Sulfonylharnstoffe										v	?	v														v	
Tacrin																											
Testosteron																											
Tetracycline									?																		
Tetrahydrocannabinol			uv	uv	uv			s		?	?	?	v	v													
Theophyllin			?	?	?																					v	
Thiazid-Diuretika																											
Thiopental																											
Ticlopidin											v	?	?														
Tranlycypromin	v	v	uv	uv	uv	uv	uv								v	v	v	uv	v	v	v		v	v	v	v	
Triampteren													uv														
Triflupromazin																										?	
Triptane																											
Trizyklische Antidepressiva			v	v	v	v	v	v							?	?	?	?	?	?	?		?	?	?	?	
Urapidil																										?	
Valproinsäure												v														?	
Vancomycin																										?	
Vecuronium																										?	
Venlafaxin			v	v	v	v	v	v							?	?	?	?	?	?	?		?	?	?	?	
Verapamil						v				?																?	
Zidovudin										?		?		v												?	
Zolpidem			uv	uv	uv	v	v	v				?	?	?	?	?	?	?	?	?	?						
Zopiclon			uv	uv	uv	v	v	v				?	?	?	?	?	?	?	?	?	?						

## Arzneistoff-Interaktionen in der Anästhesie

	Volatile Anästhetika					Muskelrelaxantien						Cholinesterasehemmer			Lokalanästhetika					Sympathomimetika			Antagonisten		
	Desfluran	Enfluran	Halothan	Isofluran	Sevofluran	Atracurium	Mivacurium	Pancuroonium	Pipecuronium	Rocuronium	Vecuronium	Succinylcholin	Neostigmin	Physostigmin	Pyridostigmin	Bupivacain	Lidocain	Prilocain	Procain	Ropivacain	Adrenalin	Dobutamin	Noradrenalin	Flumazenil	Naloxon
Abciximab																									
ACE-Hemmer	?	?	?	?	?																				
Acetazolamid																			?						
Acetylsalicylsäure																									
Adrenalin	v	v	v	v	v											s	s	s							
Alfentanil	?	?	?	?	?																			s	
Aminoglykoside	v	uv				v	v	v	v	v	v														
ATI-Blocker	?	?	?	?	?																				
Aminophyllin			v			?	?	?	?	?	?										?				
Anionenaustauscher																									
Antazida																									
Amantadin																									
Atracurium	?	?	?	?	?							s	s												
Atropin												s	s	s											
Azathioprin						v	v	v	v	v	v														
Baclofen																									
Bambuterol											uv														
Benzodiazepine	?	?	?	?	?											?	?							s	
Biperiden																									
B-Blocker	?	?	v	?	?	?	?	?	?	?	v	v	v	v							uv	v			
Bromocriptin	v	v	v	v	v																				
Bumetanid																									
Bupivacain						?	?	?	?	?	?														
Buprenorphin																								s	
Carbamazepin						?	?	?	?	?	?														
Celecoxib																									
Chinidin						uv	uv	uv	uv	uv	uv	?	?	?											
Chinolone																									
Chloramphenicol																									
Cholinesterasehemmer																									
Ciclosporin																									
Cimetidin			?								?														
Cisaprid																v	?	v		?					
Clindamycin						uv	uv	uv	uv	uv	uv	?													
Clonidin													v	v	v										
Clopidogrel																									
Cocain	v	v	v	v	v																uv	uv	uv		
Colistin						uv	uv	uv	uv	uv	uv														
COMT-Hemmer																					uv	uv	uv		
Cyclophosphamid											uv														
Cyclizin																									
Desfluran						?	?	?	?	?	?	v									?	?	?		
Diazepam	?	?	?	?	?											s	s	s		s				s	
Diazoxid																									
Digitoxin																					?	?	?		
Disopyramid						?	?	?	?	?	?														
Disulfiram																									
Dobutamin	v	v	v	v	v											s	s	s							
Doxapram	v	uv	uv	v	v																v	v	v		
Droperidol	v	v	v	v	v																				
Enfluran						?	?	?	?	?	?	v									uv	uv	uv		
Ephedrin	v	v	v	v	v																				
Etomidat											?														
Fentanyl	?	?	?	?	?																				s
Flumazenil																									
Flupirtin																									
Furosemid						v	v	v	v	v	v														
Glucocorticoide								v	?	?	v														
Haloperidol	v	v	v	v	v																				
Halothan						?	?	?	?	?	?	v									uv	uv	uv		
Heparin																									
HMG-CoA-Reduktasehemmer																									
Hydrochlorothiazid																									
Hydrocodon																									s
Indoramin	?	?	?	?	?																				
Isofluran						?	?	?	?	?	?	v									?	?	?		
Isoniazid	?	?			?																				
Itraconazol																									
Ketamin																									
Ketoconazol																									
Leukotrien-Rezeptorantagonisten																									
Levodopa	v	v	v	v	v																v	v	v		
Lithium						v	v	v	v	v	v	uv													
Lokalanästhetika						?	?	?	?	?	?										s				
Magnesium						uv	uv	uv	uv	uv	uv	v													
Makrolide																									
MAO-A-Hemmer																					v	v	v		

Klinische Anästhesie

	Volatile Anästhetika					Muskelrelaxantien						Cholinesterasehemmer			Lokalanästhetika					Sympathomimetika			Antagonisten		
	Desfluran	Enfluran	Halothan	Isofluran	Sevofluran	Atracurium	Mivacurium	Pancuroonium	Pipecuronium	Rocuronium	Vecuronium	Succinylcholin	Neostigmin	Physostigmin	Pyridostigmin	Bupivacain	Lidocain	Prilocain	Procain	Ropivacain	Adranalin	Dobutamin	Noradrenalin	Flumazenil	Naloxon
MAO-B-Hemmer	?	?	?	?	?																v	v	v		
Metamizol																									
Methadon																									s
Methotrexat																									
Metoclopramid																									
Mexiletin																uv						?	?	?	
Metformin																									
Midazolam	?	?	?	?	?																				s
Mifepriston																									
Mirtazapin	?	?	?	?	?																	?	?	?	
Mivacurium	?	?	?	?	?							s	s												
Morphin	?	?	?	?	?										s				s					s	
Moxonidin	?	?	?	?	?																				
Nalbuphin	?	?	?	?	?																			s	
Naloxon																									
Neostigmin											v														
Nevirapin																									
Nifedipin	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?														
NSAR																									
Noradrenalin	?	?	?	?	?											s	s	s							
Omeprazol																									
Ondansetron																									
Orale Kontrazeptiva																									
Oxytocin	?	?	?	?	?																				
Pancuronium	?	?	?	?	?							s	s												
Pantoprazol																									
Paracetamol																									
Pentazocin	?	?	?	?	?																				
Pergolid	v	v	v	v	v																				
Pethidin	?	?	?	?	?																			s	
Phenobarbital	?	?	?	?	?																				
Phenprocoumon																v	v	v	v	v					
Phenytoin																	?								
Physostigmin											?														
Phytomenadion																									
Pipecuronium	?	?	?	?	?							s	s												
Piracetam																									
Prilocain												v	v	v											
Procain						?	?	?	?	?	?														
Promethazin																									
Propofol																						v			
Propafenon																v	v	v		v					
Proteinaseinhibitoren																									
Pyridostigmin											v														
Ranitidin																									
Reboxetin	?	?	?	?	?																	?	?	?	
Rifampicin																	?								
Rocuronium	?	?	?	?	?							s	s												
Ropivacain						?	?	?	?	?	?														
Scopolamin												s	s	s											
Sevofluran						?	?	?	?	?	v											?	?	?	
Spironolacton																									
SSRI															v					?					
Succinylcholin	v	v	v	v	v																				
Sufentanil	?	?	?	?	?																			s	
Sulfonylharnstoffe																									
Tacrin											uv														
Testosteron						?	?	?	?	?	?														
Tetracycline																									
Tetrahydrocannabinol																									
Theophyllin			v																						
Thiazid-Diuretika						v	v	v	v	v	v														
Thiopental																									
Ticlopidin																									
Tranylcypromin	v	v	v	v	v																	uv	uv	uv	
Triampteren																									
Triflupromazin																									
Triptane																						?	?	?	
Trizyklische Antidepressiva	?	?	?	?	?																	?	?	?	
Urapidil	?	?	?	?	?																				
Valproinsäure																									
Vancomycin	?	?	?	?	?																				
Vecuronium	?	?	?	?	?							s	s												
Venlafaxin	?	?	?	?	?																	?	?	?	
Verapamil	?	?	?	?	?	v	v	v	v	v	v														
Zidovudin																									
Zolpidem	?	?	?	?	?																			s	
Zopiclon	?	?	?	?	?																			s	

## Literatur

1. *Abernethy DR, Greenblatt DJ, Eshelman FN, Shader RI*: Ranitidine does not impair oxidative or conjugative metabolism: noninteractions with antipyrine, diazepam and lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 35 (1984), 188-192
2. *Albengres E, Le Louet H, Tillement JP*: Systemic antifungal agents, drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 18 (1998), 83-97
3. *Assael BM, Chiabrando C, Gagliardi L, Noseda A, Bamonte F, Salmona M*: Prostaglandins and aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 78 (1985), 386-394
4. *Atlee JL, Roberts FL*: Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane and or isoflurane. *Anesth Analg* 65 (1986), 437-443
5. *Avery GS*: Check list to potentially clinically important interactions. *Drugs* 5 (1973), 187-211
6. *Azar I, Cotrelle J, Gupta P*: Furosemid facilitates recovery of evoked twitch response after pancuronium. *Anesth Analg* 59 (1980), 55-57
7. *Bailey PL, Pace NL, Moll JWB, Ashburn MA, East KA, Stanley TH*: Frequent hypoxaemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 73 (1990), 826-830
8. *Bang U, Viby-Mogensen J, Wiren JE*: The effect of bambuterol on plasma cholinesterase activity and suxamethonium-induced neuromuscular blockade in subjects heterozygous for abnormal plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990), 600-604
9. *Bannert C, Hehenberger H*: Kompatibilität von Medikamenten in Infusionslösungen. *Krankenhauspharmazie* 6 (1985), 132-136
10. *Baraka OZ, Truman CA, Ford JM, Roberts CJ*: The effect of propranolol on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 29 (1990), 261-264
11. *Barry M, Gibbons S, Back F, Mulcahy F*: Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinical important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 32 (1997), 194-209
12. *Bartkowsky RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T*: Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 46 (1989), 99-102
13. *Bauer TM, Ritz C, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE*: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 346 (1995), 145-147
14. *Bays HE, Dujovne CA*: Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Safety* 19 (1998), 355-371
15. *Bennett JA, Eltringham RJ*: Possible dangers of anaesthesia in patients receiving fenfluramine. *Anaesthesia* 32 (1977), 8-13
16. *Berthold H*: *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*. 1. Aufl. Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm. Gustav Fischer, 1999
17. *Bourke DL, Malik LA, Smith TC*: Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 66 (1987), 153-166
18. *Bowdle TA*: Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in Anaesthesia. *Drug Safety* 19 (1998), 173-189
19. *Bowne B, Linter S*: Monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesia: a critical review of the implications for treatment. *Br J Psychiatr* 151 (1987), 210-212
20. *Brockmeyer NH, Mertins L, Klimek K, Goos M, Ohnhaus EE*: Comparative effects of rifampicin and/or probenecid on the pharmacokinetics of tenazepam and nitrazepam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28 (1990), 387-393
21. *Brune K, Beck WS*: Nichtopioidanalgetika (antipyretische Analgetika und andere). In: *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Zenz M, Jurna I (Hrsg), Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993
22. *Büch HP, Altmayer P, Büch U*: Thiopental binding to human serum albumin in the presence of halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990), 35-40
23. *Cahalan MK, Lurz FW, Eger EI, Schwartz LA, Beaupre PN, Smith JS*: Narcotics decrease heart rate during inhalational anaesthesia. *Anaesthesia* 66 (1987), 166-170
24. *Caraco Y, Sheller J, Wood AJ*: Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 278 (1996), 1165-1174
25. *Carta F, Bianchini M, Argenton S, Cervi D, Marolla G*: Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. *Anesth Analg* 70 (1990), 493-498
26. *Cattaneo AG, Caviezel F, Pozza G*: Pharmacological interaction between tolbutamide and acetylsalicylic acid: study on insulin secretion in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28 (1990), 229-234
27. *Chang GWM, Kam PCA*: The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia* 54 (1999), 42-50
28. *Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC*: Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 74 (1995), 558-562
29. *Cholerton S, Daly AK, Idle JR*: The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol Sci* 13 (1992), 434-439
30. *Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP*: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 277 (1997), 301-306
31. *D'Arcy PF, McElnay JC*: Drug-antacid interactions: assessment and clinical importance. *Drug Intellig Clin Pharmacy* 21 (1987), 607-617
32. *Dale O, Nilsen OG*: Displacement of some basic drugs from human serum proteins by enflurane, halothane and their major metabolites. *Br J Anaesth* 56 (1984), 535-542
33. *Dale O, Olkkola KT*: Cytochrome P450, molecular biology and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 42 (1998), 1025-1027
34. *Davis KL, Powchik P*: Tacrine. *Lancet* 345 (1995), 625-630
35. *Dawson J, Karalliedde L*: Drug interactions and the clinical anaesthetist. *Eur J Anaesthesiol* 15 (1998), 172-189
36. *Doak GJ*: Discontinuing drugs before surgery. *Can J Anaesth* 44 (1997), 112-117
37. *Doll DC, Rosenberg H*: Antagonism of neuromuscular blockade by theophylline. *Anesth Analg* 58 (1979), 139-140
38. *Durant NN, Nguyen N, Katz RL*: Potentiation of neuromuscular blockade by verapamil. *Anesthesiology* 60 (1984), 298-303
39. *Eliasson E, Kenna JG*: Cytochrome P450 2E1 is a cell surface antigen in halothane hepatitis. *Molec Pharmacol* 50 (1996), 573-582
40. *Erbguth PH, Reimann B, Klein RL*: The influence of chlorpromazine, diazepam and droperidol on emergence from ketamine. *Anesth Analg* 51 (1972), 693-700
41. *Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood AJJ*: Increased toxicity and reduced clearance of lignocaine by cimetidine. *Ann Internal Med* 96 (1982), 592-594
42. *Feldman SA, England AJ*: Neuromuscular function and block. *Curr Opin Anaesthesiol* 4 (1995), 351-356
43. *Feldman S, Karalliedde L*: Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Safety* 15 (1996), 261-273
44. *Finck AD, Samaneigo E, Ngai SH*: Morphine tolerance decreases the analgesic effects of ketamine in mice. *Anesthesiology* 68 (1988), 397-400
45. *Fletcher JE*: Spinal and epidural opioids. *Curr Opin Anaesthesiol* 1 (1991), 453-467



## Klinische Anästhesie

46. Freitag B: Ausgewählte Arzneimittel in der Anästhesie und Intensivtherapie. 1. Aufl. Berlin. Verlag Volk und Gesundheit, 1987
47. Gallen JS: Aminophylline reversal of midazolam sedation. *Anesth Analg* 69 (1989), 269
48. Gepts E, Jonckeer K, Maes V, Sonek W, Camu F: Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 43 (1988), 8-13
49. Giaufre E, Bruguerolle B, Morisson-Lacombe G, Rousset-Rouviere B: The influence of midazolam on the plasma concentration of bupivacaine and lidocaine after caudal injection of a mixture in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990), 44-46
50. Goldhirsch A, Gelber RD, Tattersall MN, Rudenstam CM, Cavalli F: Methotrexate/nitrous oxide toxic interaction in perioperative chemotherapy for early breast cancer. *Lancet* 8551 (1987), 151
51. Gonzalez FJ: The molecular biology of cytochromes P450s. *Pharmacol Rev* 40 (1989), 243-288
52. Gonzalez FJ, Idle JR: Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. *Clin Pharmacokinet* 26 (1994), 59-70
53. Goulden KJ, Dooley JM, Camfield PR, Fraser AD: Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology* 37 (1987), 1392-1394
54. Gramstad L: Atracurium, vecuronium and pancuronium in end stage renal failure: dose response and interactions with azathioprine. *Br J Anaesth* 59 (1987), 95-1003
55. Grogono AW: Danger list for the anaesthetist. *Anaesthesia* 25 (1970), 518-524
56. Guentert TW, Defoin R, Mosberg H: The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *Eur J Clin Pharmacol* 34 (1988), 283-289
57. Hall D, Zeitler H, Rudolph W: Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Amer Coll Cardiol* 20 (1992), 1549-1555
58. Halsey PJ: Drug interactions in anaesthesia. *Br J Anaesth* 59 (1987), 112-123
59. Harrah MD, Way KL, Katzung BG: The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. *Anesthesiology* 33 (1970), 406-410
60. Hase I, Oda Y, Tanaka K, Mizutani K, Nakamoto T, Asada A: I.V. fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth* 79 (1997), 740-743
61. Heit W, Koslowski B: Kardiale Probleme bei Tumorpatienten. *Intens Notfallbehandl* 23 (1998), 54-72
62. Hernandez Conte AT: Human immunodeficiency virus therapy and potential anesthetic interaction. *Sem Anesth Periop Med Pain* 17 (1998), 299-307
63. Hill GE, Wong KC, Hodges MR: Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 46 (1977), 122-126
64. Hirshman CA, Krieger W, Littlejohn G, Lee R, Julien R: Ketamine-aminophylline induced decrease in seizure threshold. *Anesthesiology* 56 (1982), 464-467
65. Holtz J: Physiologische Wirkprinzipien vasoaktiver Substanzen. *Anästhesiol Intensivmed* 41 (2000), 562-568
66. J, Aronsen KF, Stenberg P, Idvall Paalzow L: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between ketamine and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 24 (1983), 337-343
67. Illgen B, Köchel D: Zusatz von Injektionslösungen zu Infusionsmischungen. *Krankenhauspharmazie* 9 (1988), 187-205
68. Iwuagwa MA, Aloko KS: Adsorption of paracetamol and chlorquine phosphate by some antacids. *J Pharmacy Pharmacol* 44 (1992), 655-658
69. Janicki PK, James MFM, Eskine WAR: Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth* 69 (1992), 311-312
70. Janknegt R: Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26 (1990), 7-29
71. Janovsky EC, Risch C, Janowsky DS: Effects of anaesthesia on patients taking psychotropic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1 (1981), 14-20.
72. Jones DR, Gorski JC, Haehner BD, O'Mara EM, Hall SD: Determination of cytochrome P450 3A4/5 activity in vivo with dextromethorphan N-demethylation. *Clin Pharmacol Ther* 60 (1996), 374-384
73. Julien RM: Drogen und Psychopharmaka. 1. Aufl. Heidelberg, Berlin, Oxford. Spektrum-Akademischer Verlag, 1997
74. Kahl R, Kahl GF: Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. *Dt Apoth Zt* 124 (1984), 2373-2382
75. Kam PCA, Chang GWM: Selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology and clinical implications in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* 52 (1997), 982-988
76. Kambam JR, Dymond R, Krestow M: Effect of cimetidine on duration of action of succinylcholine. *Anesth Analg* 66 (1987), 191-192
77. Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K: Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 75 (1991), 1035-1040
78. Kao YJ, Turner DR: Prolongation of succinylcholine block by metoclopramide. *Anesthesiology* 70 (1989), 905-908
79. Karasawa F: The effects of sevoflurane on lidocaine induced convulsions. *J Anesth* 5 (1991), 60-67
80. Kerremans ALM: Cytochrome P450 isozymes – importance for the internist. *Netherl J Med* 48 (1996), 237-243
81. Khan ICH: Lithium and non steroidal anti-inflammatory drugs *Br Med J* 302 (1991), 1537-1538
82. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition I. *Anesthesiology* 82 (1995), 1369-1378
83. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R: Clinical sevoflurane metabolism and disposition II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 82 (1995), 1379-1388
84. Kharasch ED, Thummel KE: Human alfentanil metabolism by cytochrome P450 3A3/4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance? *Anesth Analg* 76 (1993), 1033-1039
85. Kim CS, Arnold FJ, Itani MS, Martyn JAJ: Decreased sensitivity to metocurine during long term phenytoin therapy may be attributable to protein binding and ACh receptor changes. *Anesthesiology* 77 (1992), 500-506
86. Kirch W: Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. In: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. Palm D, Fülgraff G (Hrsg). 10. Aufl. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm. Gustav Fischer, 1997
87. Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE: Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 31 (1986), 59-62
88. Klinger W: Arzneimittelnebenwirkungen und Lebensalter. In: *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*. Klinger W, Reinicke C, Hodel C (Hrsg). 5. Aufl. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1989
89. Klinger W: Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. *Exp Toxicol Pathol* 48 (Suppl.1) (1996), 1-88
90. Koren G: Interaction between digoxin and commonly coadministered drugs in children. *Pediatrics* 75 (1985), 1032-1037
91. Kosten TR, Gawin FH, Morgan C, Nelson JC, Jatlow P: Desimipramine and 2-hydroxy metabolite in patients taking or not taking methadone. *Amer J Psychiat* 147 (1995), 1379-1380
92. Kretzschmar M, Giese R, Klinger W: Rolle freier Radikale in der Pathogenese menschlicher Erkrankungen. *Med aktuell* 15 (1989), 530-532

93. *Lam YW, Shepherd AM*: Drug interactions in hypertensive patients; pharmacokinetic pharmacodynamic and genetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 18 (1990), 295-317
94. *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN*: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 279 (1998), 1200-1205
95. *Levy WJ*: Clinical anaesthesia with isoflurane. *Br J Anaesth* 56 (1984), 101S-112S
96. *Lip GY, Lowe GD*: Warfarin and aspirin as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 41 (1996), 369-379
97. *Litter C, McConachie I, Healy TE*: Interactions between enalapril and propofol. *Anaesthesiol Intens Care* 17 (1989), 514-515
98. *Lowenthal DT, Porter, RS, Saris SD, Bies CM, Slegowski KB, Staudacher A*: Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. *Amer J Cardiol* 56 (1985), 14-18
99. *Ludewig R*: Akute Vergiftungen. 9. Aufl. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999
100. *Mackenzie JE, Frank LW*: Influence of pretreatment with a monoamino oxidase inhibitor (phenelzine) on the effects of buprenorphine and pethidine in conscious rabbit. *Br J Anaesth* 60 (1988), 216-221
101. *Martin-Facklam M, Drewe J, Haefeli WE*: Arzneimittel-Interaktionen am Cytochrom-P-450-System. *Dt Med Wochenschr* 125 (2000), 63-67
102. *Maurset A Skoglund LA, Hustveit O, Øye I*: Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 36 (1989), 37-41
103. *Mazze RI, Woodruff RE, Heerd ME*: Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 39 (1973), 648-649
104. *McKay AC*: Synergism among i.v. anaesthetics. *Br J Anaesth* 67 (1991), 1-3
105. *Michalets EL*: Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacother* 18 (1998), 84-112
106. *Miller RD, Roderick LL*: Acid-base balance and neostigmine antagonism of pancuronium neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 50 (1978), 317-324
107. *Motuz DJ, Watson WA, Barlow JC Velasquez NV, Schentag JJ*: The increase in urinary alanine aminopeptidase excretion associated with enflurane anaesthesia is increased further by aminoglycosides. *Anesth Analg* 67 (1988), 770-774
108. *Murphy MR, Olson WA, Hug CC*: Pharmacokinetics of 3H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. *Anesthesiology* 50 (1979), 13-19
109. *Mutschler E*: Arzneimittelwirkungen. 7. Aufl. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1996
110. *Na Bangchang K, Karbweng J, Brunnag D, Harinasuta T*: The effect of metoclopramid on mefloquine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 32 (1991), 640-641
111. *Naguib M, Sari-Kouzel A*: Thiopentone-propofol hypnosis synergism. *Br J Anaesth* 67 (1991), 4-6
112. *Nicholson KEA, Rogers JEG*: Cocaine and adrenaline paste: a fatal combination. *Br Med J* 311 (1995), 250-251
113. *Nomura F, Hatano H, Ohnishi K, Akikusa B, Okuda K*: Effects of anticonvulsant agents on halothane-induced liver injury in human subjects and experimental animals. *Hepatology* 6 (1986), 952-956
114. *Nordberg G*: Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 28 (1984), 1-38
115. *Ochs HR, Greenblatt DJ, Roberts GM, Dengler HJ*: Diazepam interaction with antituberculous drugs. *Clin Pharmacol Ther* 29 (1981), 671-678
116. *Oda Y, Furuichi K, Tanaka K*: Metabolism of a new local anaesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 82 (1995), 214-220
117. *Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML*: Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 292 (1986), 1548-1549
118. *Ortiz de Montellano PR*: The 1994 Bernhard B Brodie Award Lecture. Structure, mechanism and inhibition of cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 23 (1995), 1181-1187
119. *Otton SV, Schadel M, Cheung SW, Kaplan HL, Sellers EM*: CYP2D6 phenotype determines the metabolic conversion of hydrocodone to hydromorphone. *Clin Pharmacol Ther* 54 (1993), 463-472
120. *Paine MF, Shen DD, Kunze KL*: First pass metabolism of midazolam by the human intestine. *Clin Pharmacol Ther* 60 (1996), 14-24
121. *Park BK, Kitteringham NR, Pirmohamed M, Tucker GT*: Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications. *Br J Clin Pharmacol* 41 (1996), 477-491
122. *Pedersen KE*: Digoxin interactions. *Acta Med Scand* 697 (Suppl.) (1981), 1-40
123. *Penn RG, Rogers KJ*: Comparison of the effects of morphine, pethidine and pentazosine in rabbits pretreated with a monoamino oxidase inhibitor. *Br J Pharmacol* 42 (1971), 485-492
124. *Pirotte JH*: Apparent potentiation by phenobarbital of hepatotoxicity from small doses of acetaminophen. *Ann Intern Med* 101 (1984), 403
125. *Pittinger C, Adamson R*: Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Ann Rev Pharmacol* 12 (1972), 169-184
126. *Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Broesen K, Sindrup SH*: The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 60 (1996), 636-644
127. *Quist Christensen L, Bonde J, Kampmann JP*: Drug interactions with intravenous and local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 38 (1994), 15-29
128. *Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS*: Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double blind, placebo controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med* 107 (1987), 628-635
129. *Reddy P, Guzman A, Robalino J, Shevde K*: Resistance to muscle relaxants in patients receiving prolonged testosterone therapy. *Anesthesiology* 70 (1989), 905-908
130. *Reinicke C*: Arzneimittelinteraktionen. In: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Klinger W, Reinicke C, Hodel C (Hrsg). 5. Aufl. Jena. Gustav Fischer Verlag, 1989
131. *Reynolds F*: Adverse effects of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 59 (1987), 78-95
132. *Reynolds F*: Extradural opioids in labour. *Br J Anaesth* 63 (1989), 251-253
133. *Richards W, Thompson J Lewis G, Levy DS Church JA*: Cardiac arrest associated with halothane anaesthesia in a patient receiving theophylline. *Ann Allergol* 61 (1988), 83-84
134. *Rogers KJ*: Role of brain monoamines in the interaction between pethidine and tranlycypromine. *Eur J Pharmacol* 14 (1971), 86-88
135. *Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Orme MLE*: Paracetamol injection with oral contraceptive steroids: increased plasma concentration of ethinyl estradiol. *Br J Clin Pharmacol* 23 (1987), 721-725
136. *Roth A, Angster R, Forst H*: Begleitmedikation. *Anaesthesist* 48 (1999), 267-283
137. *Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ*: Vecuronium induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in humans. *Anesthesiology* 60 (1984), 102-105
138. *Scheler W*: Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie. 2. Aufl. Jena. Gustav Fischer Verlag, 1980
139. *Schirmer U*: Lachgas. Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Anaesthesist* 47 (1998), 245-255

## Klinische Anästhesie

140. *Schulte am Esch J, Thiemig J, Entzian W*: Wirkung von Etomidat und Thiopental auf den Stickoxydulbedingten intrakraniellen Druckanstieg. *Anaesthesist* 29 (1980), 525-529
141. *Sides CA*: Hypertension during anaesthesia with monoamine oxidase inhibitors. *Anaesthesia* 42 (1987), 633-635
142. *Silberbauer K, Stanek B, Templ H*: Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 14 (1982), 87-93
143. *Singh YN, Marshall IG, Harvey AL*: Pre- and postjunctional blocking effects of aminoglycoside, polymyxin, tetracycline, and lincosamide antibiotics. *Br J Anaesth* 54 (1982), 1295-1306
144. *Smith DJ, Bouchal RL, de Sanctis CA*: Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacol* 26 (1987), 1253-1260
145. *Smith MS, Muir H, Hall R*: Perioperative management of drug therapy. *Clinical considerations. Drugs* 51 (1996), 238-259
146. *Sosnowski M, Yaksh TL*: Differential cross tolerance between intrathecal morphine and sufentanyl in the rat. *Anesthesiology* 73 (1991), 1141-1147
147. *Soutaniemi RA, Rautio A, Backstrom M, Arvela P, Pelkonen O*: CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolism of lignocaine and coumarin in patients with liver and kidney diseases and epileptic patients. *Br J Pharmacol* 39 (1995), 71-76
148. *Souter AJ, Fredman B, White PF*: Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 79 (1994), 1178-1190
149. *Staun P, Lenmarken C, Eriksson LI*: The influence of 10 mg and 20 mg of bambuterol on the duration of succinylcholine-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990), 498-500
150. *Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ*: Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumat* 34 (1991), 1514-1520
151. *Stockley ICH*: Drug interactions, a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 4th ed. London. The Pharmaceutical Press, 1996
152. *Stockman RJ, Stanley TH, Pace NL, Gillmor S, Groen F, Hilkens P*: Fentanyl pretreatment modifies anaesthetic induction with etomidate. *Anaesth Intens Care* 16 (1988), 171-176
153. *Swen J, Gencarelli PJ, Koot HW*: Vecuronium infusion doserequirements during fentanyl and halothane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 64 (1985), 411-414
154. *Todd JG, Nimmo WS*: Effect of premedication on drug absorption and gastric emptying time. *Br J Anaesth* 55 (1983), 1189-1192
155. *Toro-Matos A, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez E, Villareal-Guzman RA*: Physostigmine antagonises ketamine. *Anesth Analg* 59 (1980), 764-767
156. *Tucker GT, Bax NDS, Lennard MS, Al-Asady S, Bharaj HS, Wodds HF*: Effect of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of lignocaine. *Br J Pharmacol* 17 (1984), 21S-25S
157. *Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T*: Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Amer J Psychiat* 149 (1992), 1393-1394
158. *Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Leandro G, Manghisi OG, Albano O*: Effect of acute and chronic cimetidine administration on acetaminophen metabolism in humans. *Amer J Gastroenterol* 82 (1987), 1031-1034
159. *Williams NE*: Unerwünschte Medikamenten-Interaktionen. In: *Risiken und Komplikationen in der Anästhesie*. Taylor TH, Major E (Hrsg). 1. Aufl. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm. Gustav Fischer, 1997
160. *Wood M*: Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clinic Pharmacokinet* 21 (1991), 285-307
161. *Wood M, Utrecht J, Phythyon JM, Shay S, Sweetman BJ, Shaheen O, Wood AJJ*: The effect of cimetidine on anesthetic metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 65 (1986), 481-488
162. *Wrighton SA, Stevens JC*: The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 22 (1992), 1-22
163. *Wu D, Otton SV, Sproule BA, Busto U, Inaba T, Kalow W, Sellers EM*: Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol* 35 (1993), 30-34
164. *Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T*: Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34 (1996), 400-405
165. *Zornberg, GL, Bodkin JA, Cohen BM*: Severe adverse interaction between pethidine and selegiline. *Lancet* 337 (1991), 246.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. habil. *Michael Kretzschmar*  
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
 am Wald-Klinikum Gera gGmbH  
 Straße des Friedens 122  
 D-07548 Gera.