

## Ist die Interaktion von Opiaten mit anderen Anästhetika synergistisch?

## Is the interaction of opioids with other anaesthetics synergistic?

H. Schwilden

### Zusammenfassung

Die Kombination von Opiaten mit weiteren Anästhetika wie z.B. i.v. Hypnotika oder Benzodiazepinen ist eine weit geübte Praxis, deren pharmakologische Interaktion daher von besonderem Interesse ist. Diese wird in jüngster Zeit mit neuen Monitorverfahren direkt am Arbeitsplatz visualisiert. In der Literatur werden überwiegend zwei Analyseverfahren verwandt: die Isobolen- und die Response Surface Methode. Ziel der Arbeit ist es, diese Methoden, ihre Voraussetzungen und Unterschiede darzulegen. Für die Isobolenmethode werden für die Interaktion von Opiaten mit Propofol bzw. Benzodiazepinen sowohl additive als auch infraadditive und supraadditive (=synergistische) Interaktionen berichtet. Für die Response Surface Methode werden nur synergistische Interaktionen gefunden. Die Gründe hierfür sollten untersucht werden. Eine Ursache könnte die Auswahl des Modellansatzes der Response Surface sein, die bei allen untersuchten Arbeiten eine allgemeine additive Response Surface nicht berücksichtigt.

### Summary

The combination of opioids with other anaesthetics like i.v. hypnotics or benzodiazepines is common use in clinical practice giving special interest in studying their pharmacological interaction. Very recently a new monitoring has been offered visualising such interaction immediately at the anaesthetic work place. Anaesthetic literature reports

mainly two methods for analyzing drug-drug interaction, the isobole method and the response surface method. The aim of this work is to characterize these methods, their preconditions and their differences. For the isobole method all types of interactions – additive, infraadditive or supraadditive (synergistic) – are reported. For the response surface method only synergistic interactions are reported. There is need to investigate this finding. One reason that only synergistic response surfaces are found could be that the functions used for modelling the response surface do not include a general additive response surface.

Die Modellierung der Interaktion von Opiaten mit anderen für die Allgemein-anästhesie benutzten Pharmaka nimmt einen nicht unerheblichen Raum in der aktuellen anästhesiologisch klinisch-pharmakologischen Forschung ein. Das Ergebnis dieser Bemühungen wird meist als Isobole oder sog. Response Surface dargestellt, an deren Gestalt sich die Art der Interaktion ablesen lässt. Die grafische Darstellung der pharmakologischen Interaktion hat durch die Aufnahme in innovative Monitoring-Verfahren, wie z.B. den SmartPilot® View (Fa. Dräger, Lübeck), jenseits wissenschaftlicher Forschungsfragestellungen aktuell Eingang in die Praxis der Anästhesiologie gefunden.

Die wissenschaftliche Literatur der letzten Jahre vermittelt den Eindruck, als sei die Interaktion von Opiaten und Anästhetika durchgängig synergistisch

Professur für Experimentelle Anästhesiologie  
Lehrstuhl für Anästhesiologie  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

### Schlüsselwörter

Interaktion – Isobole –  
Response Surface – Opiate

### Keywords

Interaction – Isobole –  
Response Surface – Opioids

im Sinne von stärker als additiv. Ziel dieser Arbeit ist es, die präzise Bedeutung der Begriffe „Additivität“, „Infra-“ sowie „Supraadditivität“ darzulegen und dem Leser eine kritische Bewertung der vorhandenen Methoden und Ergebnisse der aktuellen Literatur zu ermöglichen. Die verschiedenen Typen der Interaktion werden auch als „additiv“, „subadditiv“ und „synergistisch“ bezeichnet. „Synergistisch“ wird aber auch manchmal in der schwächeren Interpretation als „gleichgerichtet verstärkend“ verwendet. In dieser Arbeit verwenden wir „synergistisch“ aber nur im Sinne einer supraadditiven Interaktion. Eine umfangreiche Diskussion der formalen Grundlagen findet man in den Übersichtsarbeiten Berenbaum [1], Greco, Bravo et al. [2] und Tallarida [3].

Zur Definition der Additivität zweier Medikamente A und B betrachtet man zunächst eine bestimmte quantitative Ausprägung E einer Wirkung oder eines Effektes, z.B. Anstieg der Ruheherzfrequenz um 10 Schläge/min oder akzelerometrisch gemessene neuromuskuläre Blockade von 70%. Sodann bestimmt man die jeweiligen Dosen D der Medikamente A und B, mit denen sich die Wirkung E bei alleiniger Gabe von A bzw. B erzielen lässt. Ist z.B. E der maximale Effekt nach einem Bolus, so werden  $D_A$  und  $D_B$  z.B. in mg gemessen; ist der steady-state Effekt bei kontinuierlicher Gabe gemeint, so werden  $D_A$  und  $D_B$  z.B. in mg/min gemessen, oder in anderen Einheiten. In der weiteren Diskussion setzen wir stillschweigend voraus, dass die Dosis-Wirkungsbeziehungen für die einzelnen Medikamente monoton steigen, wie z.B. die typisch sigmoiden Kurven, die durch eine Hill-Gleichung beschrieben werden können. Das klinische Interesse einer quantitativen Charakterisierung und Kenntnis der Interaktionen ist durch die Hoffnung begründet, durch die simultane Gabe zweier kleinerer Dosen  $d_A$  und  $d_B$  den gleichen Effekt E zu erzielen, aber mit insgesamt geringer ausgeprägten Nebenwirkungen als bei einer großen Einzeldosis von  $D_A$  oder  $D_B$ . Der Bruchteil der jeweils kleineren Dosis an den jewei-

ligen Einzeldosen ist  $d_A/D_A$  und  $d_B/D_B$ . Die beiden Brüche sind dimensionslose Zahlen, die man wie bei Bruchteilen üblich auch in Prozent ausdrücken kann. Man sagt nun, die beiden Substanzen seien additiv, wenn die Bruchteile der Dosen der jeweiligen Kombination sich zu 100% also 1 addieren.

$$\frac{d_A}{D_A} + \frac{d_B}{D_B} = \text{SR} \quad (1)$$

Die linke Seite ist also nichts anderes als die Summe von 2 Dosisverhältnissen und wird häufig mit SR (sum of ratios) abgekürzt. Man sollte sich vergegenwärtigen, dass die Brüche jeweils mit dimensionsbehafteten Größen erweitert werden können. Teilt man z.B. Zähler und Nenner durch das jeweilige Teilungsvolumen der beiden Substanzen, erhält man eine Repräsentation von Formel 1 in Konzentrationen; erweitert man diese wiederum um die jeweilige Clearance, erhält man eine Repräsentation der Formel 1 in steady-state Infusionsraten. Stellt man die gleichzeitige Gabe der beiden Substanzen als Zahlenpaar dar, so bezeichnet  $(d_A, d_B)$  die gleichzeitige Gabe von A und B mit Dosen  $d_A$  und  $d_B$ ;  $(D_A, 0)$  und  $(0, D_B)$  bezeichnet die jeweilige alleinige Gabe von A und B mit Dosen  $D_A$  bzw.  $D_B$ . Wenn für alle diejenigen Dosenpaare  $(d_A, d_B)$  einschließlich der Paare  $(D_A, 0)$  und  $(0, D_B)$ , durch die der Effekt E erzielt wird,  $\text{SR}=1$  also 100% ist, dann heißt die Interaktion zum Effekt E additiv. Diese Definition von Additivität macht also keine Aussage über die Art der Interaktion bei einer quantitativ anderen Ausprägung des Effektes, sondern ausschließlich bei dem Effekt der Größe E. Darüber hinaus macht diese Definition natürlich erst recht keine Aussagen über die Art des Wirkmechanismus. Es ist durchaus möglich, dass bei einer Effektgröße E Additivität vorliegt, bei kleineren und größeren Effekten E1 oder E2 Infraadditivität oder Supraadditivität vorliegt. Des Weiteren setzt die Definition voraus, dass man mit der alleinigen Gabe beider Substanzen auch tatsächlich den Effekt E erreichen kann. Ist man, z.B. wie in der Arbeit von Vuyk et al. [4] dargelegt, der Auffassung, dass mit der

alleinigen Gabe von Opiaten keine Bewusstlosigkeit erzielt werden kann, so scheidet bei Respektierung der obigen Definition die Möglichkeit der Additivität der Interaktion von Hypnotika und Opiaten mit dem Effekt „Bewusstlosigkeit“ von vornherein aus, weil die o.g. Definition von Additivität in diesem Fall keinen Sinn macht. Man könnte natürlich eine Art lokale Additivität in einem gewissen Dosierungsbereich definieren und prüfen, ob eine lokale Additivität vorliegt [4,5].

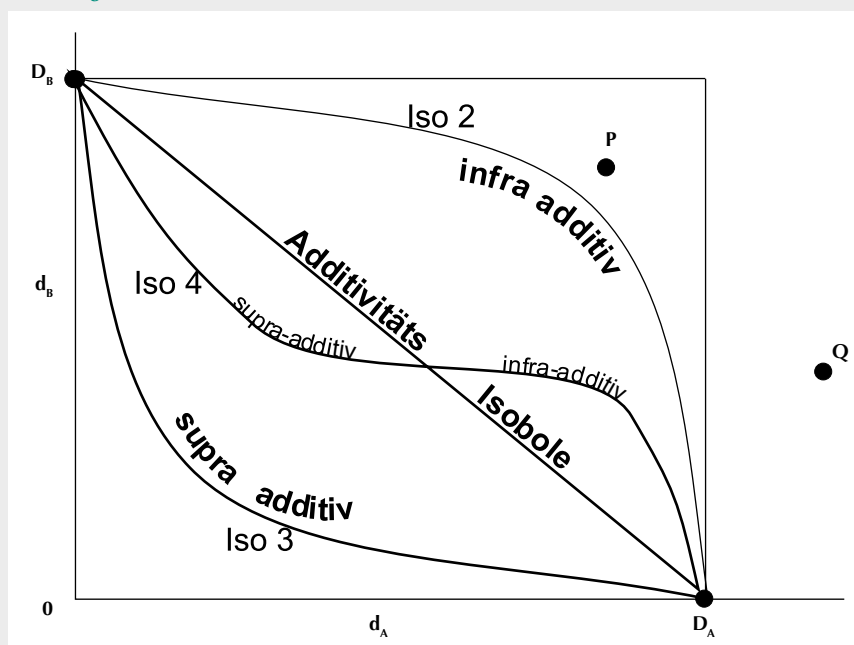
Aus der Definition der Additivität ergibt sich unmittelbar, dass Nichtadditivität dann vorliegt, wenn die Verhältnissumme  $\text{SR} = d_A/D_A + d_B/D_B$  ungleich 1 ist. Wenn man bei der gleichzeitigen Gabe von A und B Dosen  $d_A$  und  $d_B$  benötigt, um E zu erzielen, deren Verhältnissumme sich zu mehr als 100% addiert, so spricht man von Infraadditivität ( $\text{SR} > 1$ ) andernfalls von Supraadditivität ( $\text{SR} < 1$ ).

$$\text{SR} = \frac{d_A}{D_A} + \frac{d_B}{D_B} \quad \begin{cases} < 1 \text{ supraadditiv} \\ = 1 \text{ additiv} \\ > 1 \text{ infraadditiv} \end{cases}$$

Betrachtet man alle Dosenpaare  $(d_A, d_B)$ , die zu einem gegebenen Effekt E führen, als Koordinaten von Punkten in einer Ebene, so ergibt die grafische Darstellung eine Kurve, die durch die Punkte  $(D_A, 0)$  und  $(0, D_B)$  begrenzt ist. Eine solche Kurve wird Isobole genannt. In der Abbildung 1 sind exemplarisch 4 denkbare Isobolen eingezeichnet.

Der einfachste Kurvenzug ist die Gerade, welche die beiden Endpunkte  $(D_A, 0)$  und  $(0, D_B)$  verbindet. Sie ist die Isobole mit der Eigenschaft  $\text{SR}=1$  für alle ihre Punkte und wird als Additivitätslinie bezeichnet. Diese Linie unterteilt das eingezeichnete Rechteck in einen oberen und einen unteren Teil. Für alle Punkte im oberen Teil gilt  $\text{SR} > 1$ , die Isobole 2 stellt deshalb durchgängig eine infraadditive Isobole dar, analog gilt für den unteren Teil  $\text{SR} < 1$ , Isobole 3 ist daher supraadditiv. Isobole 4 stellt einen sehr allgemeinen Fall mit gemischten Interaktionstypen dar, je nachdem mit welchem Dosenpaar der Effekt E erzielt wurde.

Abbildung 1



Die Isobolenmethode bedient sich einer Fläche, die durch die Dosis-Achsen von den beiden zu untersuchenden Medikamenten A und B aufgespannt wird. Die Menge derjenigen Dosenpaare, die zu einem fest vorgegebenen Effekt führen, nennt man Isobole. Mit der Dosis  $D_B$  wird der Effekt alleine ( $d_A=0$ ) erreicht. Durch die Zugabe von steigenden Dosen  $d_A$  nimmt die erforderliche Dosis  $d_B$  von B in der Regel kontinuierlich ab, im Falle einer additiven Interaktion mit einer konstanten negativen Steigung.

Der obere, infraadditive Rechteckbereich wird manchmal auch als „antagonistisch“ bezeichnet, vor allem in der älteren anglo-amerikanischen Literatur. Dies ist jedoch aus klinischer Sicht nicht sehr sinnvoll. Dazu betrachte man einen möglichen Punkt P mit den Koordinaten ( $d_1, d_2$ ) im oberen Rechteckteil. Die Dosis  $d_1$  der Substanz A ist kleiner als die Dosis  $D_A$ ; mit der Dosis  $d_1$  wird also ein schwächerer Effekt erzielt als mit der größeren Dosis  $D_A$ . Gibt man nun gleichzeitig die Dosis  $d_2$  der Substanz B hinzu, so erzielt man den größeren Effekt E. D.h., der Effekt der Dosis  $d_1$  wird durch die Zugabe der Dosis  $d_2$  verstärkt. Zumindest in der klinischen Praxis ist es unüblich, ein solches Verhalten als antagonistisch zu bezeichnen. Das durch den Punkt Q markierte Dosierungspaar von A und B stimmt eher mit dem klinischen Begriff „antagonistisch“ überein, denn eine Dosis von A, die größer ist als  $D_A$  und damit zu einem größeren Effekt als E führt, wird durch die Gabe einer kleineren Dosis von B als  $D_B$  auf die Effektgröße E verringert.

Die Isobolenmethode ist der Standard bei der Untersuchung des Typs einer Interaktion zwischen zwei Medikamenten bei einem fest vorgegebenen Effekt E, also z.B. wenn man die Interaktion von Atracurium mit Succinylcholin bei einem Grad der Muskelrelaxation von z.B. 80% untersuchen will. Die Isobolenmethode wird in jüngster Zeit auch angewandt auf ein einzelnes Medikament, welches über verschiedene Wirkmechanismen agiert, um die Beiträge dieser einzelnen Mechanismen quantitativ zu erfassen. So wirkt das Analgetikum Tapentadol als Agonist über  $\mu$ -Opiat-Rezeptoren und andererseits als Noradrenalin Reuptake Inhibitor. Schröder et al. [6] haben hierzu ein hochgradig synergistisches Zusammenwirken der beiden Wirkmechanismen gefunden. Eine experimentelle Schwierigkeit bei der Erstellung von Isobolen ist das Aufsuchen derjenigen Dosenpaare ( $d_A, d_B$ ), die – simultan gegeben – zu dem fest vorgegebenen Effekt E führen. Das erfordert häufig eine Art Intervallschachtelungsverfahren mit

Über- und Unterdosierungen, wie es z.B. bei der Bestimmung des MAC-Wertes angewandt wurde. Effektgesteuerte Feedback-Dosiersysteme für Anästhetika, wie sie etwa für das EEG entwickelt wurden, könnten hierbei hilfreich sein [7]. Tabelle 1 zeigt ohne Anspruch auf Vollständigkeit eine Reihe von Interaktionsuntersuchungen mit Hilfe der Isobolentechnik von Opioiden und Anästhetika. Fünf der 9 Untersuchungen ermitteln eine synergistische Interaktion, 3 eine additive Interaktion und 1 eine subadditive Interaktion [4,5,8-14].

Da die Isobole der geometrische Ort aller Dosenpaare ist, die zu dem gleichen Effekt führen, ist entlang der Isobole der Effekt konstant. Trägt man in einer „Höhenachse“ über der Ebene der Dosenpaare der Medikamente A und B den Effekt auf, so hat diese 3D-Linie immer die gleiche Höhe. D.h. Isobolen sind „Höhenlinien“ in einem 3-dimensionalen Raum, der in der Ebene ( $x, y$ -Achsen) aufgespannt wird durch die Dosenpaare der beiden interagierenden Medikamente und auf dessen  $z$ -Achse, der jeweils resultierende Effekt aufgetragen wird. Die Gesamtheit aller „Höhenlinien“ ergibt eine Oberfläche, eine Art Gebirge, das im Fachjargon „Response Surface“ bezeichnet wird. Eine solche Response Surface im 3-dimensionalen Raum, in dem jeder Punkt durch ein Tripel von Koordinaten ( $d_A, d_B, E$ ) dargestellt wird, kann durch eine Funktion E beschrieben werden, die von den Dosenpaaren ( $d_A, d_B$ ) abhängt  $E=E(d_A, d_B)$ . Eine solche Response Surface heißt nun additiv, wenn alle ihre Höhenlinien, d.h. die zu jedem Effekt zugehörige Isobole, additiv ist. Das bedeutet wiederum jede Isobole ist eine Gerade. Es zeigt sich nun, dass die geometrische Konstruktion von solchen Response Surfaces nahezu trivial ist, während die algebraische Konstruktion schwierig und insbesondere eine explizite analytische Darstellung der Funktion  $E(d_A, d_B)$  als geschlossene Formel, z.B. in Form einer auf 2 Dimensionen verallgemeinerten Hill-Gleichung für alle realistischen Fälle unmöglich ist.

Die additiven Isobolen zu einem spezifizierten Effekt E wurden durch die

Tabelle 1

Die dargestellten publizierten Untersuchungen mit Hilfe der Isobolenmethode zur Interaktion von Opiaten mit Propofol bzw. Midazolam berichten von additiven, infraadditiven und synergistischen Interaktionen.

Publikation	Opiat	Anästhetikum	Endpunkt	Interaktionstyp
Tverskoy, Fleishman et al. 1989	Morphin	Midazolam	Sedation Score	additiv
Ben-Shlomo, abd-el-Khalim et al. 1990	Fentanyl	Midazolam	Augenöffnen	synergistisch
Schwieger, Hall et al. 1991	Fentanyl	Midazolam	MAC Reduktion	subadditiv
Smith, McEwan et al. 1994	Fentanyl	Propofol	Kommando, Hautschnitt	synergistisch
Vuyk, Lim et al. 1995	Alfentanil	Propofol	Tolerierung von Stimuli	synergistisch
Vuyk, Engbers et al. 1996	Alfentanil	Propofol	Lidrandreflex, Bewußtseinsverlust	synergistisch
Ropcke, Konen-Bergmann et al. 2001	Remifentanil	Propofol	EEG	synergistisch
Schwilden, Fechner et al. 2003	Alfentanil	Propofol	EEG	additiv
Fechner, Hering et al. 2003	Remifentanil	Propofol	EEG	additiv

Verhältnissumme  $SR = d_A/D_A + d_B/D_B = 1$  gegeben. Hierbei bezeichnete  $D_A$  und  $D_B$  die Einzeldosis für den Effekt E. Lässt man E nun variieren, so werden hierdurch Funktion  $D_A(E)$  und  $D_B(E)$  beschrieben, die offenbar die Umkehrfunktionen der beiden Dosis-Wirkungsbeziehungen  $E(D_A)$  und  $E(D_B)$  für die Medikamente A und B sind.

Abbildung 2 zeigt im linken Teil zwei typische Dosis-Wirkungsbeziehungen, für die häufig eine sog. Hill-Gleichung herangezogen wird. Die Umkehrfunktion erzielt man geometrisch einfach, indem man die E- und D-Achse vertauscht und die Kurve an der 45° Winkelhalbierenden spiegelt. Algebraisch erzielt man diese Beschreibung durch Auflösung der Hill-Gleichung

$$E(d) = \frac{d^\gamma}{d_0^\gamma + d^\gamma};$$

nach d welches,

$$d(E) = d_0 \left( \frac{E}{1-E} \right)^{1/\gamma}$$

ergibt.

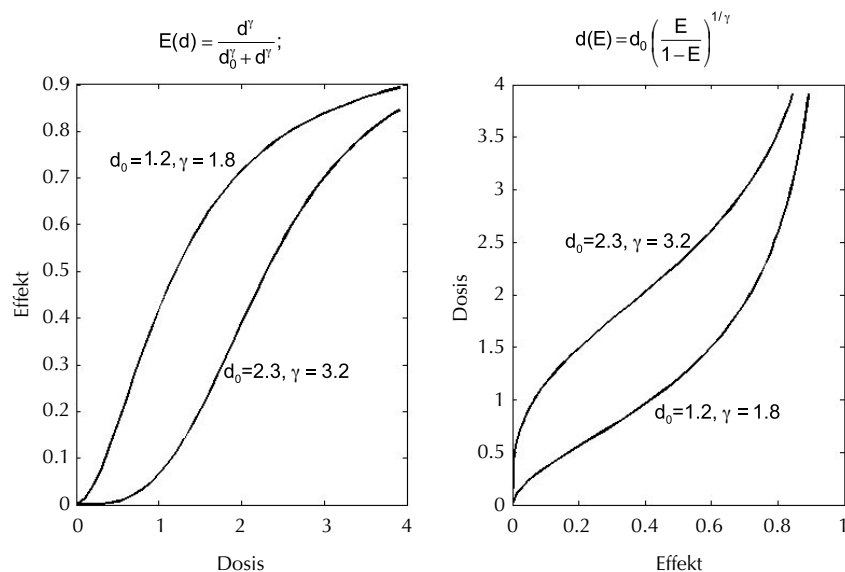
Setzt man diese Funktionen für die Medikamentenspezies A und B in Formel 1 mit  $SR = 1$  ein, so erhält man

$$\frac{d_A}{d_{A0} \left( \frac{E}{1-E} \right)^{1/\gamma_A}} + \frac{d_B}{d_{B0} \left( \frac{E}{1-E} \right)^{1/\gamma_B}} = 1$$

Diese Gleichung kann man nun wie folgt lesen. Im 3-dimensionalen Raum, der durch die Koordinaten  $(d_A, d_B, E)$  aufgespannt wird, definiert diese Gleichung eine Fläche, die charakterisiert wird durch die vier Parameter  $(d_{A0}, d_{B0}, \gamma_A, \gamma_B)$ , das sind die Parameter der jeweiligen Hill-Formel, also jeweils Dosis zum halbmaximalen Effekt und Hill-Exponent von A und B, sowie die funktionelle Form der Gleichung. D.h.

diese Gleichung definiert implizit eine Funktion  $E(d_A, d_B)$ , welche die additive Response Surface beschreibt. Diese implizite Funktion hängt ab von den unabhängigen Laufvariablen  $d_A, d_B$  und den vier Parametern  $d_{A0}, d_{B0}, \gamma_A, \gamma_B$ . Könnte man die obige Gleichung nach E auflösen, hätte man die explizite Formel  $E(d_A, d_B)$  bestimmt. Aus der elementaren Schulmathematik ist aber bekannt, dass nur für die hochgradigen Spezialfälle

Abbildung 2



Im linken Teil sind zwei typische Dosis-Wirkungskurven dargestellt, die häufig durch eine Hill-Gleichung beschrieben werden. Die Umkehrfunktion dieser Hill-Gleichung kann durch Auflösung der Hill-Gleichung nach d bestimmt werden bzw. geometrisch durch Spiegelung der beiden Kurven an der 45° Winkelhalbierenden.

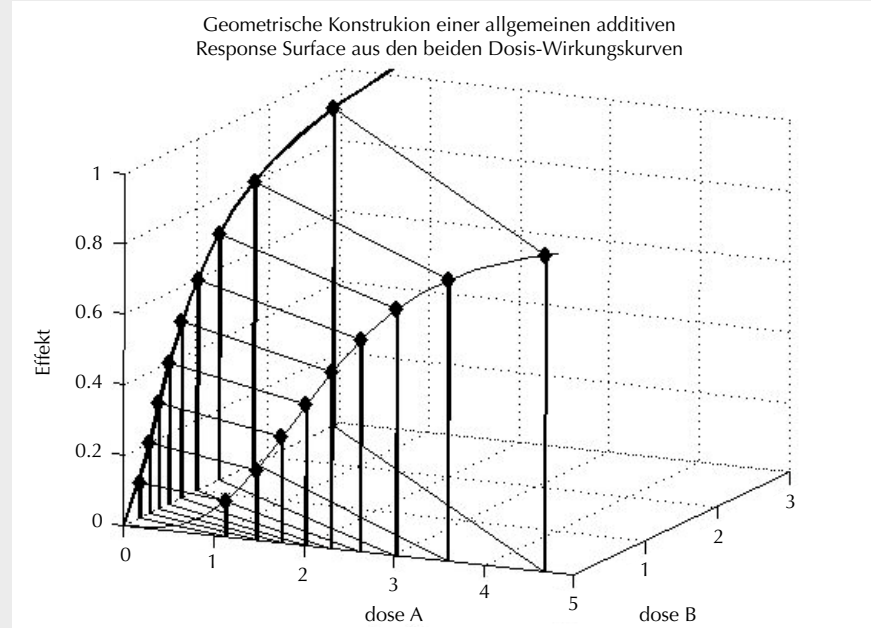


$\gamma_A = i \gamma_B, i=1..4$ , die Formel explizit darstellbar ist mit den vier Grundrechenarten und Exponentialfunktion. Hierbei wurde angenommen, dass das Medikament mit dem größeren Hill-Exponenten die Bezeichnung A trägt. D.h. in de facto allen relevanten Fällen wird es keinen geschlossenen Formelausdruck für die Repräsentanz der additiven Response Surface geben. Die beiden Randfunktionen der Response Surface für die Ebenen  $d_A=0$  und  $d_B=0$  sind nichts anderes als die Dosis-Wirkungsbeziehungen für B und für A.

Die geometrische Konstruktion der additiven Response Surface ist damit trivial (Abb. 3,4). Man zeichnet in der  $(d_A, d_B=0, E)$ -Ebene die Dosis-Wirkungsbeziehung für A, in der  $(d_A=0, d_B, E)$ -Ebene die Dosis-Wirkungsbeziehung für B und verbindet für jeden E-Wert die korrespondierenden Punkte der beiden Dosis-Wirkungskurven durch eine Gerade.

Die mathematische Tatsache, dass es für die Beschreibung der additiven Response Surface in aller Regel keine geschlossene Funktion gibt, hat eine wichtige Implikation. Jede Untersuchung, die versucht, eine explizit gegebene Formel für die Funktion  $E(d_A, d_B)$  an gemessene Werte durch Fitting der Parameter anzupassen, setzt von vorneherein eine Nicht-Additivität der Response Surface voraus. Das bedeutet, alle Arbeiten, in denen eine geschlossene Formel für die Repräsentanz der Response Surface zur

Abbildung 3



Die geometrische Konstruktion der additiven Response Surface, die eindeutig durch die beiden Dosis-Wirkungskurven der beiden zu untersuchenden Anästhetika bestimmt ist, ist einfach. Die beiden Dosis-Wirkungskurven werden entlang der  $d_A$  bzw.  $d_B$ -Achse nach oben (Effekt-Achse) aufgetragen. Gleiche Effekt-Punkte auf den beiden Dosis-Wirkungskurven werden dann durch Geraden verbunden. Die Gesamtheit dieser Geraden bildet die Response Surface. Die Projektion der Geraden auf die  $d_A$ - $d_B$ -Fläche sind die Isobolen. Während die geometrische Konstruktion der Response Surface recht einfach ist, gibt es in der Regel keine explizite Funktion  $E(d_A, d_B)$ , mit der die Response Surface beschrieben werden kann.

Bestimmung der Parameter ( $d_{A0}, d_{B0}, \gamma_A, \gamma_B$ ) durch least-square Anpassung benutzt wird, nehmen eine supra- oder infraadditive Interaktion an, wenn man von den als unrealistisch einzustufenden Fällen  $\gamma_A = i \gamma_B, i=1..4$  absieht.

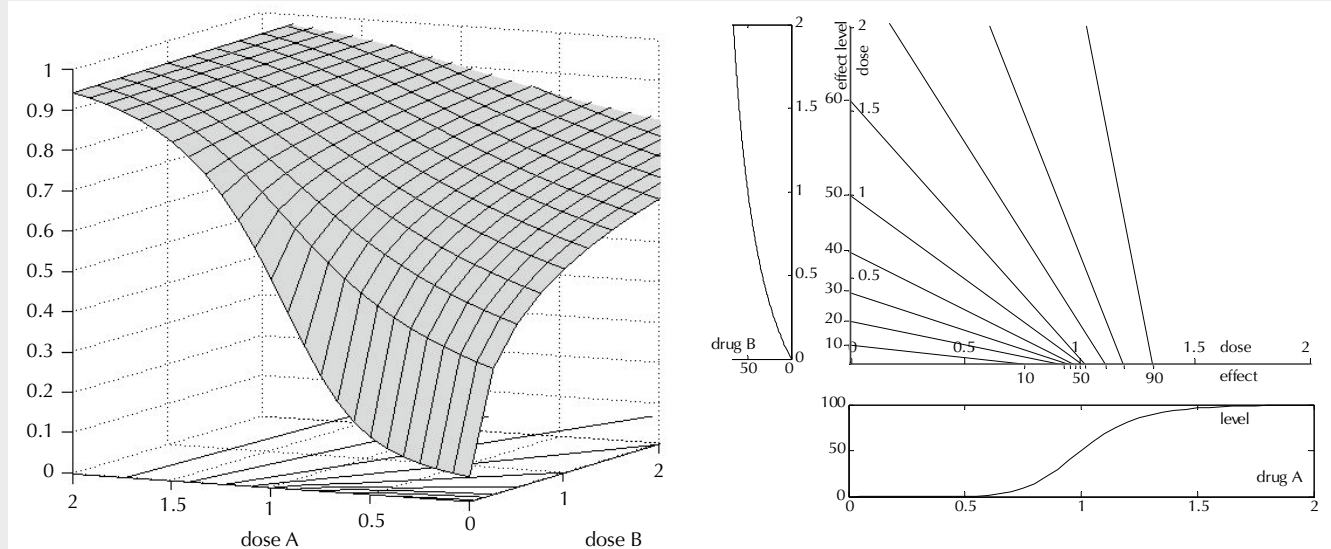
Wenn man für die Parameterschätzung der Response Surface im Wesentlichen nur Funktionen zulässt, die eine nicht additive Response Surface beschreiben, mag es nicht wundernehmen, wenn als Ergebnis nur non-additive Response Surfaces erzielt werden.

Tabelle 2

Die dargestellten publizierten Untersuchungen mit Hilfe der Response Surface Methode zur Interaktion von Opiaten mit Propofol bzw. Midazolam oder Sevofluran berichten ausschließlich von synergistischen Interaktionen.

Publikation	Opiat	Anästhetikum	Endpunkt	Interaktionstyp	Test allg. additive RS
Vereecke, Proost et al. 2013	Remifentanyl	Sevofluran	Bewegung, Hämodynamik	synergistisch	nein
Heyse, Proost et al. 2012	Fentanyl	Sevofluran	Tolerierung verschiedener Stimuli	synergistisch	nein
Bouillon, Bruhn et al. 2004	Remifentanyl	Propofol	EEG, Laryngoskopie	synergistisch	nein
Kern, Xie et al. 2004,	Remifentanyl	Propofol	OAAS und Tolerierung verschiedener Reize	synergistisch	nein
Nieuwenhuijs, Olofsen et al. 2003	Remifentanyl	Propofol	EEG, Hämodynamik, Atmung	synergistisch	nein
Mertens, Olofsen et al. 2003,	Remifentanyl	Propofol	Aufwachen, Tolerierung verschiedener Reize	synergistisch	nein
Dahan, Nieuwenhuijs et al. 2001	Alfentanyl	Sevofluran	Atmung, HF	synergistisch	nein
Minto, Schnider et al. 2000	Alfentanyl	Midazolam/Propofol	Augenöffnen, Kommando	synergistisch	nein

Abbildung 4



Eine andere Technik die Response Surface zu charakterisieren, ist die Achsen  $d_A$  und  $d_B$  mit einer zweiten Skala zu versehen. In dieser Darstellung ist die lineare Dosis-Skala nach innen aufgetragen. Nach aussen ist die zugehörige Effekt-Skala aufgetragen, die aufgrund der sigmoiden Form der Dosis-Wirkungsbeziehungen nun nicht äquidistant ist. Additive Isobolen werden wiederum durch Geraden dargestellt. Die Wölbung der zugehörigen Response Surface wird u.a. durch die Änderung der Steigung der Isobolen reflektiert.

Wiederum ohne Anspruch auf Vollständigkeit stellt Tabelle 2 Ergebnisse von Modellierungen der Response Surfaces von Opiaten mit anderen Anästhetika vorwiegend während der letzten 15 Jahre dar [15-22].

Im Vergleich zur Modellierung mit Isobolen, ist der gefundene Interaktionstyp durchgängig synergistisch. Allerdings ist auch in keiner Arbeit der Versuch unternommen worden, eine allgemeine additive Response Surface an die Messdaten anzupassen. Es gilt jedoch zu bedenken, dass eine additive Response Surface sich nur dann ergibt, wenn die Isobolen zu jeder Effektausprägung  $E$  additiv sind und nicht nur zu einem einzelnen, festen  $E$  wie bei der Isobolenmethode. Insofern ist die Möglichkeit, eine additive Response Surface vorzufinden, gegenüber der Identifikation einzelner additiver Isobolen eingeschränkt.

## Fazit

**Die Modellierung von Interaktionen zwischen Opiaten und anderen Anästhetika mit Hilfe der Isobolenme-**

**thode führt in Abhängigkeit der Interaktionspartner und des betrachteten pharmakodynamischen Endpunktes zu unterschiedlichen Interaktionstypen. Bei der Modellierung von Interaktionen zwischen Opiaten und anderen Anästhetika mit Hilfe der Response Surface Methode werden durchgängig synergistische Interaktionen berichtet. Es bleibt die Frage zu untersuchen, ob bei Wahl geeigneter Modelle für die Anpassung der Response Surface, also unter Einschluss von Modellen, die eine allgemeine additive Response Surface repräsentieren und einer geeigneten Teststatistik für den Modellvergleich, diese Ergebnisse so bestehen bleiben können.**

**Danksagung:** Der Autor dankt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler für eingehende Diskussionen zum Thema und für weitere mehr als 3,5 Dekaden gemeinschaftlicher Diskussionen zu anästhesiebezogenen pharmakometrischen Fragestellungen.

## Literatur

1. Berenbaum MC: What is synergy? Pharmacol Rev 1989;41:93-141
2. Greco WR, Bravo G, Parsons JC: The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. Pharmacol Rev 1995;47:331-85
3. Tallarida RJ: An overview of drug combination analysis with isobolograms. J Pharmacol Exp Ther 2006;319:1-7
4. Vuyk J, Engbers FH, Burm AGL, Vletter AA, Griever GE, Olofsen E, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. Anesthesiology 1996;84:288-299
5. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 1995;83:8-22
6. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, et al: Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. J Pharmacol Exp Ther 2011;337:312-20
7. Schwilden H, Schüttler J: Target controlled anaesthetic drug dosing.

- In: Schüttler J (ed.) Handb Exp Pharmacol, Berlin: Springer; 2008:425-50
8. Ben-Shlomo I, abd-el-Khalim H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M: Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. Br J Anaesth 1990;64:45-7
  9. Fechner J, Hering W, Ihmsen H, Palmaers T, Schüttler J, Albrecht S: Modelling the pharmacodynamic interaction between remifentanyl and propofol by EEG-controlled dosing. Eur J Anaesthesiol 2003;20:373-9
  10. Ropcke H, Konen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A: Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. J Clin Anesth 2001;13:198-207
  11. Schwieger IM, Hall RI, Hug CC, Jr: Less than additive antinociceptive interaction between midazolam and fentanyl in enflurane-anesthetized dogs. Anesthesiology 1991;74:1060-6
  12. Schwilden H, Fechner J, Albrecht S, Hering W, Ihmsen H, Schüttler J: Testing and modelling the interaction of alfentanil and propofol on the EEG. Eur J Anaesthesiol 2003;20:363-72
  13. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 1994;81:820-8; discussion 26A
  14. Tverskoy M, Fleishman G, Ezry J, Bradley EL, Jr., Kissin I: Midazolam-morphine sedative interaction in patients. Anesth Analg 1989;68:282-5
  15. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004;100:1353-72
  16. Dahan A, Nieuwenhuijs D, Olofsen E, Sarton E, Romberg R, Teppema L: Response surface modeling of alfentanil-sevoflurane interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. Anesthesiology 2001;94:982-91
  17. Heyse B, Proost JH, Schumacher PM, Bouillon TW, Vereecke HE, Eleveld DJ, et al: Sevoflurane remifentanyl interaction: comparison of different response surface models. Anesthesiology 2012;116:311-23
  18. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. Opioid-hypnotic synergy. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. Anesthesiology 2004;100:1373-81
  19. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J: Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. Anesthesiology 2003;99:347-59
  20. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL: Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 2000;92:1603-16
  21. Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, et al: Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. Anesthesiology 2003;98:312-22
  22. Vereecke HE, Proost JH, Heyse B, Eleveld DJ, Katoh T, Luginbuhl M, et al: Interaction between nitrous oxide, sevoflurane, and opioids: a response surface approach. Anesthesiology 2013;118:894-902.

### Korrespondenz- adresse

**Univ.-Prof. Dr. Dr.  
Dipl.-Phys.  
Helmut Schwilden**



Anästhesiologische Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
der Friedrich-Alexander Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen, Deutschland  
E-Mail:  
schwild2@kfa.imed.uni-erlangen.de

Alle wissenschaftlichen Beiträge seit März 1999  
finden Sie online unter  
**www.ai-online.info**

Zugangsdaten können Sie unter Angabe Ihrer Mitglieds- oder Abonummer anfordern  
unter der E-Mail-Adresse: ai@aktiv-druck.de