

Anaesthesist 2003 · 52:839–859  
 DOI 10.1007/s00101-003-0563-2  
 Online veröffentlicht: 22. August 2003  
 © Springer-Verlag 2003

**Redaktion**

H.J. Bardenheuer · Heidelberg  
 H. Forst · Augsburg  
 R. Rossaint · Aachen  
 D. Spahn · Lausanne

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung · Zertifizierte Fortbildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium dienen und dem Wissensstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.



## Willkommen zur Zertifizierten Fortbildung bei Springer!

Das Zertifizierungsportal von Springer <http://cme.springer.de> bietet Ihnen neben der Online-Version der aktuellen Fort- und Weiterbildungsbeiträge auch die Möglichkeit, die Fragen am Ende dieses Beitrags online zu beantworten und somit wichtige Zertifizierungspunkte zu sammeln. Die Teilnahme ist kostenlos und beschränkt sich im Hinblick auf eine eindeutige Identifizierung auf Individualabonnenten der Zeitschrift.

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben bzw. Ihr Ergebnis nicht unter dem Durchschnitt aller Teilnehmer liegt. Zwei Tage nach Einsendeschluss können Sie die Auswertung und damit Ihre Teilnahmebestätigung unter <http://cme.springer.de> abrufen. Reichen Sie Ihre Teilnahmebestätigung zur Erlangung des freiwilligen Fortbildungszertifikats bei Ihrer zuständigen Ärztekammer ein.

Diese Initiative ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer-Verlag GmbH & Co. KG**  
 Redaktion Facharztzeitschriften  
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg  
 Fax ++49-(0)6221-487-8461  
 E-Mail: [cme@springer.de](mailto:cme@springer.de)  
<http://cme.springer.de>

**cme.springer.de**

A. S. Milde · J. Motsch · Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

# Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten

## Zusammenfassung

Eines der Grundprinzipien der modernen Anästhesie ist die Kombination unterschiedlicher Pharmaka aus verschiedenen Substanzgruppen. Zusätzlich sehen sich Anästhesisten häufig mit der umfangreichen medikamentösen Dauertherapie chronisch kranker Patienten konfrontiert. Werden zwei oder mehrere Medikamente gleichzeitig appliziert, kann sich der pharmakologische Effekt von der Summe der einzeln verabreichten Substanzen unterscheiden. Das kann erwünscht, aber für den Patienten auch potenziell gefährlich sein. Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung steigt exponentiell mit der Anzahl der verabreichten Medikamente und kann sowohl auf pharmazeutischer, pharmakodynamischer wie pharmakokinetischer Ebene entstehen. Obwohl die Fülle der Interaktionsmöglichkeiten enorm und die Komplexität der Arzneimittelwechselwirkungen schwer greifbar und zu identifizieren sind, gelten ernsthafte Medikamenteninteraktionen in der Anästhesie allgemein als vorhersehbar. Neben der Erkennung der Risikofaktoren wie Leber- und Niereninsuffizienz, ASA-Status sowie metabolische und endokrine Veränderungen des Patienten sind grundlegende Kenntnisse und ein Verständnis der allgemeinen und speziellen Pharmakologie notwendig, um unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen zu verhindern.

## Schlüsselwörter

Anästhesie · Medikamenteninteraktionen · Risikofaktoren · Inzidenz · Mechanismen · Pharmakodynamik · Pharmakokinetik

## Drug interactions and the anesthesiologist

### Abstract

Modern anesthesiology employs the combined administration of several drugs belonging to different pharmacological classes. Additionally, anesthesiologists are facing the challenge of polypharmacy regimens utilized by patients considered for surgical treatment. When drugs are combined, the pharmacological effect may considerably differ from the individually expected properties. This may be beneficial or potentially lead to adverse drug reactions harming the patient. The incidence of drug interaction increases exponentially with the number of drugs administered. Depending on the mechanism involved, drug interactions can be classified as pharmaceutical, pharmacodynamic, or pharmacokinetic. Although there are enormous possibilities for adverse drug reactions and the complexity is hard to identify, prediction of drug interaction is possible. Besides recognizing the general risk factors, fundamental knowledge of basic and clinical pharmacology is important to prevent serious or fatal drug interactions before they occur.

### Keywords

Anesthesia · Drug interactions · Risk factors · Incidence · Mechanism · Pharmacodynamic · Pharmacokinetic

Im Durchschnitt erhalten Patienten während eines Aufenthaltes im Krankenhaus etwa 10 verschiedene Arzneimittel

Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelinteraktion steigt exponentiell mit der Anzahl der Medikamente

### ► **Medikamenteninteraktionen**

Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen liegt zwischen 5 und 40%

**S**elbst bei einer einfachen Anästhesie kann die Anzahl der unterschiedlich eingesetzten Medikamente leicht zwischen 5 und 10 Substanzen variieren [10]. Hinzu kommen die Pharmaka, die annähernd von der Hälfte aller Patienten unabhängig ihrer chirurgischen Grunderkrankung eingenommen werden [31]. Im Durchschnitt erhalten Patienten während eines Aufenthaltes im Krankenhaus etwa 10 verschiedene Arzneimittel [77] bei einer Streubreite von 1–47 Medikamenten [31]. In vielerlei Hinsicht sind die spezifischen wie unspezifischen Wirkungsmechanismen einiger Substanzen, die in der Klinik Verwendung finden, weder vollständig noch eindeutig bekannt. Gleichwohl sind nur wenige Informationen über Gefahren durch den zusätzlichen Gebrauch pflanzlicher Heilmittel erhältlich, die sich nicht nur in den USA, sondern auch in Deutschland wachsender Beliebtheit erfreuen [2].

Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelinteraktion steigt exponentiell mit der Anzahl der Medikamente, die ein Patient erhält. Somit ist besonders in der anästhesiologisch betreuten, perioperativen Phase ein für solche Vorgänge beachtenswertes Potenzial wie vermutlich nirgends sonst in Bereichen der Medizin vorhanden [10]. **► Medikamenteninteraktionen** sind pharmakologisch definiert als quantitative und qualitative Veränderungen der Wirkung eines Arzneimittels durch eine 2. Substanz. Dadurch unterscheiden sich die pharmakologischen Effekte zweier oder mehrerer Medikamente, die gleichzeitig verabreicht werden, von der Summe der individuellen Wirkungen der Einzelsubstanzen [20]. Wechselwirkungen können in einigen Fällen erwünscht sein, allerdings sind einige Medikamenteninteraktionen für den Patienten auch potenziell gefährlich. Diese unerwünschten Wechselwirkungen sind Hauptgegenstand des vorliegenden Artikels.

### **Epidemiologie unerwünschter Medikamenteninteraktionen**

Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen liegt bei ca. 5%, wenn ein Patient weniger als 6 Pharmaka zu sich nimmt, und steigt auf über 40%, sofern mehr als 15 unterschiedliche Medikamente verabreicht werden [77]. Die meisten Patienten, die 6 oder mehrere Arzneimittel zu sich nehmen, sind im Alter zwischen 70 und 79 Jahren und oft mit dem ungünstigsten ASA-Status [16].

In der Metaanalyse einer prospektiven Studie, die sich im Wesentlichen auf ernste bis fatale unerwünschte Medikamenteneffekte innerhalb der USA konzentriert, wird die Häufigkeit schwerer Arzneimittelwirkungen mit 6,7% angegeben, die mit tödlichen Komplikationen hingegen mit etwa 0,32% angeführt [43]. Jedoch differenzieren die Autoren zwischen Patienten, bei denen der Grund der Krankenhauseinweisung aus Effekten unerwünschter Medikamentenwirkungen resultiert, und solchen, die innerhalb des Krankenhauses Opfer jener unbeabsichtigten Arzneimittelwirkungen wurden. Danach ergeben sich für bereits hospitalisierte Patienten schwere Komplikationen in 2,1%, tödliche hingegen in 0,19% der Fälle. Wie viele dieser Komplikationen im engeren Sinne auf perioperative Medikamenteninteraktionen zurückzuführen sind, lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen [55], ebenso existieren keine eindeutigen Daten bezüglich anästhesieassoziiertes Mortalität infolge Arzneimittelwechselwirkungen. Das liegt zum einen daran, dass es offensichtlich unmöglich zu sein scheint, alle Interaktionsmöglichkeit im Überblick zu haben [20, 65] und damit Effekte pharmakologischer Wechselwirkungen in der Anästhesie bzw. Intensivmedizin überhaupt als solche zu identifizieren. Gleichwohl ist mit gestiegenen Standards und technischen Verbesserungen im Rahmen der intra- und postoperativen Patientenüberwachung die Möglichkeit gegeben, Überdosierungserscheinungen der Anästhetika zu erkennen und entsprechend auf diese zu reagieren.

In einer kürzlich veröffentlichten Zusammenfassung publizierter Literatur in den Jahren 1950–2000 zum Thema Anästhesiesicherheit wurde über eine perioperative Mortalitätsrate von ungefähr 1/500 innerhalb der Patienten mit einem ASA-Status 1–5 berichtet [42]. Dabei gab es keinen Hinweis auf eine Medikamenteninteraktion-induzierte Mortalität. Dennoch sei an dieser Stelle dringend davon abgeraten, sich durch voreilige Schlussfolgerungen in Sicherheit zu wiegen. Arzneimittelwechselwirkungen können jederzeit zu einer ernsthaften Gefährdung der zu betreuenden Patienten führen.

Tabelle 1

### Risikofaktoren des Patienten für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelinteraktionen. Die einzelnen Faktoren sind aufgelistet und kategorisiert

<i>Polypharmakologie</i>
Anzahl der eingenommenen Medikamente
<i>Demographische Risikofaktoren</i>
ASA-Status
Weibliches Geschlecht
Alter
<i>Organdysfunktionen</i>
Herzinsuffizienz
Leberfunktionsstörungen
Niereninsuffizienz
<i>Metabolische und endokrine Risikofaktoren</i>
Adipositas (verminderte CYP3A4 und erhöhte CYP2E1 Aktivität [41])
Hypothyreose
Hypoproteinämie
<i>Pharmakogenetische Risikofaktoren</i>
Genetischer Polymorphismus
Phänotypus „langsam-Acetylierer“
<i>Sonstiges</i>
Hypothermie
Hypotension
Dehydratation

Der 1. Schritt in der Erkennung und Prophylaxe ernsthafter Medikamenteninteraktionen liegt in der Identifizierung der Risikofaktoren des individuellen Patienten (▣ Tabelle 1).

### Quantifizierung von Medikamenteninteraktionen

Seit Veröffentlichung der klassischen Narkosestadien durch Guedel im Jahre 1937 ist es mitunter ein anästhesiologisches Grundbedürfnis, pharmakologische Wirkungen der Narkotika zu erfassen und quantitativ zu beschreiben. Das war besonders in Zeiten der inhalativen Mononarkose durch Beobachtung körperlicher Symptome noch relativ einfach. Mittlerweile gehören Wechselwirkungen von mehreren gleichzeitig eingesetzten Pharmaka aufgrund ihrer synergistischen Interaktionen zur Basis anästhesiologischer Praktiken. Durch

► **Kombination zweier oder mehr Medikamente**, die trotz unabhängiger Wirkmechanismen einen z. B. additiven Effekt produzieren, lassen sich im Vergleich zur individuellen Applikation pharmakologische Effekte bei gleichzeitiger Dosisreduktion potenzieren, andere indessen deutlich abschwächen [60]. Die Narkoseinduktion mit

einem Barbiturat verursacht häufig große hämodynamische Veränderungen. Midazolam hingegen hat einen stark sedativen Effekt, produziert wenig kreislaufzirkulatorische Änderungen und vermindert die Stressantwort auf eine tracheale Intubation. Durch Kombination von Midazolam und Thiopental kann eine Zunahme von Blutdruck, Herzfrequenz, kardialer Sympathikus- und Parasympathikusaktivität sowie Katecholaminkonzentrationen im Serum als Reizantwort auf eine tracheale Intubation deutlich reduziert bzw. verhindert werden [54].

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können durch die wechselwirkungsbehafteten Veränderungen hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination charakterisiert werden [55]. Deren quantitatives Ausmaß gilt inzwischen durch klinische Studien als gut untersucht. Konzentrationsveränderungen von Pharmaka lassen sich am einfachsten durch Probeentnahmen von Blutplasma bestimmen.

Als ► **pharmakodynamische Interaktion** bezeichnet man Antagonismen oder Synergismen von Medikamenten an Zielzellen, -organen oder Organsystemen. Die traditionelle Beschreibung pharmakodynamischer Interaktionen erfolgt als mathematisches Modell durch ► **Isobogramme** [6, 51, 70]. Hier handelt es sich um in einem Koordinatensystem aufgetragene Iso-Effektkurven zweier unterschiedlich potenter Medikamente, die in Kombination dosisabhängig einen ähnlichen Effekt bewirken (▣ Abb. 1).

Isobogramme sind gut geeignet, um vorhersehbare Medikamenteninteraktionen visuell als synergistisch, null-interaktiv oder antagonistisch zu beschreiben. Sie lassen allerdings die Beschreibung der qualitativ veränderten Wirkungen unberücksichtigt [6, 70]. So kann eine Kombination zweier Pharmaka in verschiedenen Bereichen synergistisch, wohl aber in anderer Hinsicht antagonistisch wirken und zusätzlich eine unabhängige Variable beinhalten [51].

Modernere Beschreibungen pharmakodynamischer Interaktionen bedienen sich heute des ► **Oberflächen-Wirkungs-Modells**. Hierbei wird das Verhältnis zweier oder meh-

1. Schritt in der Erkennung und Prophylaxe der Medikamenteninteraktionen: Identifizierung der Risikofaktoren des Patienten

### ► Kombination zweier oder mehr Medikamente

### ► Pharmakodynamische Interaktion

### ► Isobogramme

### ► Oberflächen-Wirkungs-Modell

Arzneimittelwechselwirkungen werden in pharmakokinetische, pharmakodynamische und pharmazeutische Wechselwirkungen unterteilt

► **Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**

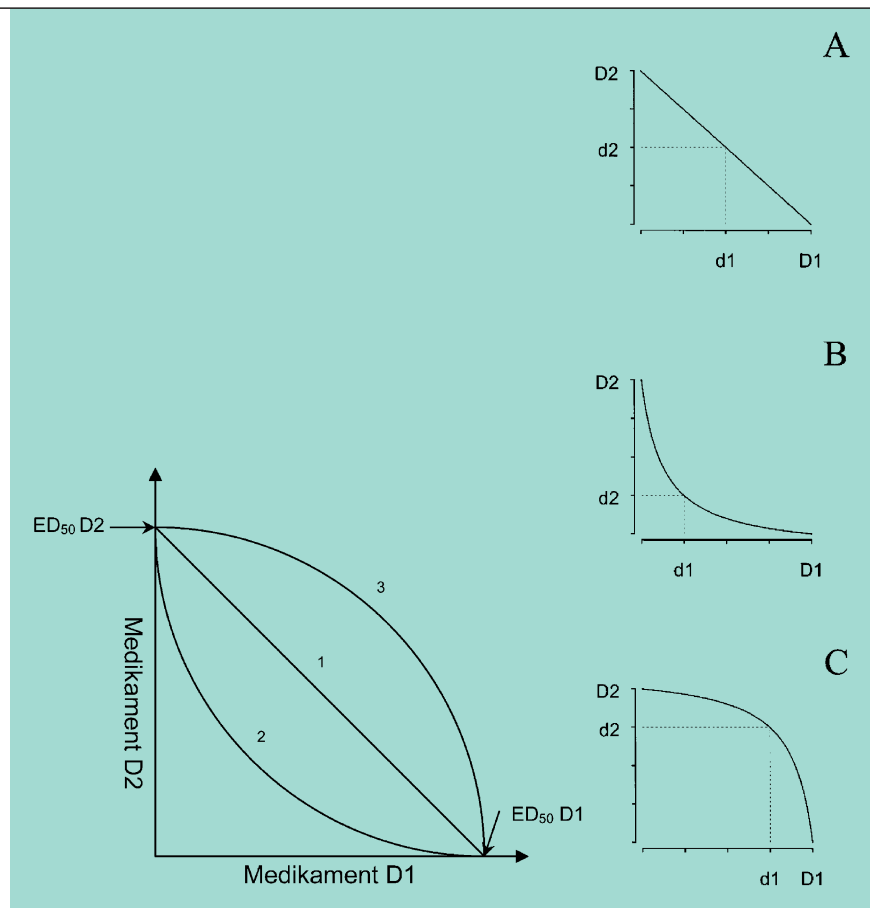


Abb. 1 ▲ **Isobologramme – mathematisches Modell zur Beschreibung pharmakodynamischer Interaktionen.** Auf der Abszisse befindet sich die Dosierung eines Medikamentes D1, auf der Ordinate diejenige eines Medikamentes D2, markiert sind jeweils die Dosierungen halbmaximaler Effekte bei individueller Bolusgabe. Die Isobole 1–3 bzw. A–C stellen die unterschiedlichen Interaktionstypen zwischen den beiden Medikamenten dar: Linie 1/A: Null-Addition, d. h. der Effekt der kombinierten Arzneimittel spiegelt exakt die Summe der Effekte wider; Linie 2/B: Synergie; Linie 3/C: Antagonismus. Die Kombination beider Pharmaka (d1, d2) resultiert in gleichem Effekt, in jedem Fall repräsentiert die Linie das 50%ige Isobol. (Mod. nach [10, 51])

erer gleichzeitig verabreichter Medikamente derart betrachtet, als wäre es ein anderes, neues Medikament [51]. Dieses als neu betrachtete Medikament besitzt seine eigene sigmoidale Dosis-Wirkungs-Beziehung und lässt sich in einem 3-dimensionalen Plot grafisch darstellen [51, 70]. Mit den für z. B. Midazolam, Propofol und Alfentanil vorgestellten Modellen ist es somit möglich, die jeweils beste Kombination mit dem am meisten spezifisch therapeutischen Effekt zu identifizieren. Die Anwendung der Oberflächen-Wirkungs-Modelle erlaubt weiterhin eine Charakterisierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung und kann für die Ausarbeitung praktischer Richtlinien für optimale und bedarfsadaptierte Medikamentendosierungen herangezogen werden.

### Mechanismen der Arzneimittelinteraktionen

Entsprechend ihrem Entstehungsmechanismus kann man Arzneimittelwechselwirkungen in pharmakokinetische, pharmakodynamische und pharmazeutische Wechselwirkungen unterteilen. Die Pharmakodynamik sowie die Pharmakokinetik bestimmen gemeinsam die pharmakologische Wirkung. Dabei ist es möglich, dass sich diese Interaktionen gleichzeitig an verschiedenen Stellen vollziehen. Selektive ► **Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** können in Verbindung mit Pethidin, Pentazocin oder Tramadol durch pharmakodynamische Verstärkung der Serotoninwirkung zum Serotoninsyndrom, einer schweren Komplikation, gekennzeichnet durch Agitation, Muskelrigidität,

Hyperreflexie, Unruhe, autonome Instabilität, Fieber und – in Abhängigkeit des Ausmaßes – letalen Ausgang, führen [8]. In gleichem Zug blockieren selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einige Vertreter der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme auf der Ebene der Pharmakokinetik. Das hingegen reduziert den Metabolismus zahlreicher Substanzen, woraus Effekte einer Überdosierung (z. B. in Kombination mit Benzodiazepinen) resultieren können.

## Pharmazeutische Inkompatibilitäten

Pharmazeutische Interaktionen treten meist außerhalb des Organismus auf und sind Folge der Absorption einer Substanz in das Material ihres Behälters oder einer direkten chemischen Reaktion zwischen den einzelnen Medikamenten. Diverse Faktoren, wie z. B. pH-Wert, Lösungsmittel, Konservierungsstoffe und Licht, beeinflussen die Stabilität der i.v.-Arzneimittel und müssen im Umgang mit den Pharmaka berücksichtigt werden.

Ein sichtbares Beispiel einer **▶ direkten chemischen Interaktion** ist die **▶ Präzipitation** infolge einer Vermengung hoch-alkalischer Lösungen mit sauren Flüssigkeiten (Thiopental und Suxamethonium). Wenn Thiopental und Vecuronium aufeinander folgend über denselben intravenösen Weg appliziert werden, resultiert daraus ein weißes Präzipitat, das plasmaunlöslich ist und den intravenösen Zugang verstopft. Inkompatibilitäten sind ebenfalls für Furosemid in Kombination mit zahlreichen anderen Substanzen bekannt, weshalb z. B. die kontinuierliche Gabe von Furosemid strikt über einen separaten Zugang erfolgen sollte.

Pharmazeutische Medikamenteninteraktionen können aber auch ohne sichtbaren Effekt innerhalb eines Zugangsschenkels ablaufen [55]. Um eine Beeinträchtigung der Wirkung simultan verabreichter Substanzen zu vermeiden, muss Natriumbikarbonat getrennt von Katecholaminen und Kalzium appliziert werden. Weiterhin sollten Aminoglykoside und Penicillin niemals in demselben Gefäß gemischt werden, da Penicillin signifikant die Aminoglykoside inaktivieren kann [10]. Glyceroltrinitrat wird durch Bindung an Polyvinylchlorid inaktiviert und Insulin kann an der Oberfläche der Innenseite von Plastik- und Glasspritzen haften bleiben. Das Nettoergebnis ist ein verminderter klinischer Effekt, da der Patient eine niedrigere Dosis als beabsichtigt erhält.

Grundsätzlich sind pharmazeutische Interaktionen selten ein anästhesiologisches Problem. Hier gilt, die **▶ Kompatibilitätstabellen** des Herstellers oder der Apotheke zu beachten und einen sorgfältigen Umgang mit den unterschiedlichen Substanzen zu pflegen.

## Pharmakodynamische Interaktionen

Unter dem Begriff der Pharmakodynamik sind die Einflüsse eines Pharmakons auf den Organismus zusammengefasst („das was das Arzneimittel mit dem Körper macht“). Hier werden qualitative und quantitative Zusammenhänge zwischen der Substanzkonzentration am Wirkort und der pharmakologischen Wirkung beleuchtet. Das Ausmaß des Effektes ist abhängig von:

- Dosis bzw. Konzentration am Wirkort,
- Rezeptorverhalten/Ansprechbarkeit,
- nicht rezeptorvermittelte Wirkung (Temperatur, pH etc.).

Pharmakodynamische Interaktionen sind schwierig zu klassifizieren. Sie sind Folge der biologischen Wirkungen der betreffenden Arzneimittel und verändern wiederum deren biologisches Resultat. Pharmakodynamische Wechselwirkungen ergeben sich einerseits direkt, indem 2 Arzneimittel synergistisch oder antagonistisch in dasselbe biologische System eingreifen [20]. Im 1. Fall ist der erwünschte Effekt zu groß, im 2. Fall zu klein. Andererseits können sich pharmakodynamische Interaktionen aber auch indirekt ergeben, indem ein Arzneimittel eine Stellgröße verändert, welche die Wirkung des anderen Arzneimittels beeinflusst.

Pharmazeutische Interaktionen treten meist außerhalb des Organismus auf

- ▶ **Direkte chemische Interaktion**
- ▶ **Präzipitation**

Pharmazeutische Medikamenteninteraktionen können auch ohne sichtbaren Effekt ablaufen

- ▶ **Kompatibilitätstabellen**

Qualitative und quantitative Zusammenhänge zwischen der Substanzkonzentration am Wirkort und der pharmakologischen Wirkung



► **Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO)**

► **MAO-A-Hemmer**

Bei Beachtung der Kontraindikationen ist es nicht notwendig, MAO-Hemmer präoperativ abzusetzen

► **MAO-B-Hemmer**

► **Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA)**

► **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

► **Serotoninsyndrom**

## Antidepressiva

► **Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO)** werden bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms und depressiven Psychosen mit Hemmung des motorischen Antriebs verwendet. Die Hemmung der oxidativen Desaminierung synaptischer Neurotransmitter wie Tyramin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin führt zu einer Steigerung ihrer sympathomimetischen Wirkung. MAO kommt als die 2 Isoformen MAO-A und MAO-B, die sich hinsichtlich ihrer Substratpräferenz, inhibitorischer Spezifität und Gewebeerzeugung unterscheiden, in den Mitochondrien der meisten Zellen vor [10].

Aktuell stehen als ► **MAO-A-Hemmer** Trancylpromin und Moclobemid zur Verfügung. Die Substanzen differieren zum einen hinsichtlich ihrer Selektivität, andererseits verursacht Trancylpromin im Vergleich eine irreversible Blockade des Enzyms. Die Anwendung indirekt wirkender Sympathomimetika kann bei Patienten, die unter einer Dauertherapie mit MAO-A-Hemmern stehen, über eine massive Noradrenalinfreisetzung zu schweren hypertensiven Krisen führen, die in Einzelfällen schwierig zu beherrschen sind [10, 61]. Ein Absetzen der MAO-Hemmer wird dennoch nicht mehr befürwortet, da häufig die Zeit der Rekonvaleszenz nicht abgewartet werden oder für den Patienten einen schweren Krankheitsrückfall bedeuten kann [61]. Bei Beachtung der Kontraindikationen indirekt wirkender Sympathomimetika wie Etilefrin, Ketamin und Pancuronium, aber auch Meperidin, Tramadol, Pethidin und Pentazocin erscheint es entgegen früheren Empfehlungen nicht notwendig, MAO-Hemmer präoperativ abzusetzen.

Die Insuffizienz einer antidepressiven Therapie mit spezifischen ► **MAO-B-Hemmern** wie Selegilin beruht auf den unterschiedlichen Substratspezifitäten der MAO und bedingt eine verminderte Anfälligkeit für Komplikationen, wie sie sich bezüglich der Medikamenteninteraktionen im Vergleich zu MAO-A-Hemmern ergeben. Dennoch wurde in der Vergangenheit über Fälle von Agitation, Muskelrigidität und Hyperthermie in Verbindung mit Meperidin berichtet, weshalb diese Kombination unbedingt zu vermeiden ist.

► **Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA)** hemmen ebenfalls die neuronale Aufnahme bzw. Wiederaufnahme der Transmitter Noradrenalin und Serotonin in die Nervenendigungen. Es kommt zu einem gesteigerten Kontakt der Signalstoffe mit den prä- und postsynaptischen Rezeptoren durch Konzentrationserhöhung innerhalb des synaptischen Spaltes. Häufig lassen sich die Effekte auch peripher an der Erhöhung des systemischen Blutdruckes erkennen. Diese pharmakologischen Resultate lassen sich in Kombination mit anderen Sympathomimetika potenzieren. Pancuronium und Ketamin hemmen ebenfalls die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen und sollten mit größter Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die medikamentös mit TCA vorbehandelt sind [10]. Indirekt wirkende Vasokonstriktoren, zu denen zum Teil auch Etilefrin zählt, veranlassen die Freisetzung von Noradrenalin aus adrenergen Neuronen. In Anwesenheit von TCA wird die Aufnahme dieser Substanzen zum Teil oder komplett verhindert, wodurch der erzielte Effekt von dem gewünschten abweichen kann [10].

Die 2. Generation der Antidepressiva bildet die Gruppe der ► **selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**, zu denen Fluoxetin, Sertralin, Paroxiten, Citalopram und Fluvoxamin gehören [30]. Sie bewirken eine selektive Inhibition des 5-HT-Transporters mit einer konsekutiven Konzentrationserhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt. Initial setzen die serotoninergeren Neurone die Transmitterfreisetzung durch negative Rückkopplung herab, die mit der Dauer der Therapie nach etwa 2 Wochen jedoch nachlässt.

Pethidin, Pentazocin, Tramadol und andere in der Anästhesie verwendete Medikamente, wie z. B. Metoclopramid [71], können die Serotoninaktivität erhöhen bzw. eine präsynaptische Serotoninfreisetzung provozieren [30] und innerhalb weniger Stunden zum sog. ► **Serotoninsyndrom** führen [8]. Über die Inzidenz des Serotoninsyndroms nach Exposition mit serotoninergeren Substanzen ist wenig bekannt [27], grobe Schätzungen belaufen sich auf etwa 1/1.000. Oft jedoch bleibt der Symptomkomplex unerkannt oder präsentiert sich in reduzierter Ausprägung. Die häufigsten klinischen Zeichen des Serotoninsyndroms sind Sinustachykardie, Krämpfe, Hyperreflexie, Agitation Tremor,

Mydriasis, Diaphoresis, Ataxie und Halluzinationen [27]. Die Mortalität wird durch Folgen der Komplikationen im Sinne der Rhabdomyolyse, disseminierten intravasalen Gerinnung bis hin zum ARDS, kardiovaskulärer Insuffizienz und Multiorganversagen bestimmt [59].

Alle selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer unterliegen einem ausgeprägten hepatischen Metabolismus, der zu äußerst relevanten Medikamenteninteraktionen auf der Ebene der Pharmakokinetik führen kann und an entsprechender Stelle erörtert werden soll.

### Kardiovaskuläre Pharmaka

Gerade im Herz-Kreislauf-Bereich gibt es pharmakodynamische Interaktionen praktisch aller Arzneimittel miteinander, da alle eine Wirkung auf den Blutdruck, die Frequenz und die Kontraktilität des Herzens entfalten. Dies gilt vor allem in Verbindung mit den volatilen Anästhetika und anderen Narkotika, deren Effekte bezüglich negativer Inotropie und Senkung des total peripheren Widerstandes durch Vorbehandlung mit diversen kardiovaskulär wirksamen Substanzen synergistisch bzw. additiv wirken kann.  $\beta$ -Adrenozeptor- oder Kalziumkanalblocker scheinen eine eher günstige Wirkung in Verbindung mit der Anästhesie zu entfalten [48]. Bei Patienten hingegen mit einer antihypertensiven Vorbehandlung durch **ACE-Hemmer** kann während der Narkoseinduktion ein im Vergleich stärker ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten, der eine deutlich häufigere Gabe und höhere Dosierungen von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung eines akzeptablen Kreislaufes notwendig macht [14]. ACE-Hemmer beeinflussen spezifisch den Tonus der peripheren Kapazitäts- und Widerstandsgefäße. Die Senkung des Blutdruckes verbessert sich in Abhängigkeit der kardialen Füllung und des Volumens. Häufig imponieren diese Patienten am Tag der elektiven Operation mit einem Volumendefizit, verstärkt durch die ihnen auferlegte Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz. Volumenmangel ist der Hauptstimulus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [50]. Der Entzug der ACE-Hemmer Enalapril und Captopril am Tag der Operation hat daher kaum Einfluss auf das Blutdruckprofil des hypertensiven Patienten und vermindert den Bedarf von Katecholaminen während der Narkoseinduktion [14]. Der Verzicht auf die genannten ACE-Hemmer zur Prämedikation am Operationstag wird deshalb empfohlen.

Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der arteriellen Hypertonie sind Medikamentenkombinationen üblich. Bedeutsam sind aber nur wenige, die bei der Auswahl der Kombinationspartner und ihrer Dosierung beachtet werden müssen.  **$\beta$ -Adrenozeptor- und die Kalziumkanalblocker** Verapamil, Gallopamil und Diltiazem hemmen beide die AV-Überleitung und können schon alleine, in unvorhersehbarer Weise aber in Kombination, zu einem kompletten AV-Block führen. Die gleichzeitige medikamentöse Behandlung eines Patienten mit den oben genannten Substanzen gilt als absolute Kontraindikation, ein Restspiegel hat bei vorbehandelten Patienten Berücksichtigung zu finden.  $\beta$ -Adrenozeptor- und alle Kalziumkanalblocker, d. h. auch die häufig fälschlich als „gefäßselektiv“ bezeichneten Dihydropyridine Nifedipin, Amlodipin, Felodipin etc., wirken am Herzen negativ inotrop. Die Wirkung kann sich, insbesondere bei vorgeschädigter Ventrikelfunktion, gefährlich im Sinne einer Addition verstärken. Das Risiko wird gelegentlich unterschätzt und hat im Fall des neuen und inzwischen vom Markt genommenen T-Kalziumkanalblockers Mibefradil zu Todesfällen aufgrund von Pumpversagen geführt [20].

### Muskelrelaxanzien

Die Inzidenz neuromuskulärer Restblockaden im Aufwachraum nach einer Bolusgabe von **Vecuronium** ist kürzlich untersucht worden. Bei etwa 42% der Patienten mit intraoperativen kumulativen Dosierungen fand sich eine TOF-Ratio von weniger als 70%, und ca. 33% der extubierten Patienten hatten bei Aufnahme im Aufwachraum eine TOF-Ratio von  $<0,7$  [5]. Muskelrelaxanzien können mit vielen anderen Medikamenten interagieren, was sowohl zu einer Verminderung als auch Verlängerung bzw. Vertiefung der neuromuskulären Blockade führen kann.

Im Herz-Kreislauf-Bereich gibt es pharmakodynamische Interaktionen praktisch aller Arzneimittel miteinander

#### ► ACE-Hemmer

Der Verzicht auf die genannten ACE-Hemmer zur Prämedikation am Operationstag wird empfohlen

#### ► $\beta$ -Adrenozeptor- und die Kalziumkanalblocker

#### ► Vecuronium

Eine Kombination nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien ist nicht sinnvoll

► **Kombination eines nicht depolarisierenden mit einem depolarisierenden Muskelrelaxans**

► **Kalziumkanalblocker**

Neuromuskuläre Restblockaden sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen

Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen eines Pharmakons im Organismus

Wurden in der Vergangenheit diverse neuromuskulär wirksame Substanzen miteinander kombiniert, um hämodynamische Effekte zu mildern, gilt eine Kombination nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien inzwischen als nicht mehr sinnvoll. Zahlreiche Studien zeigten, dass durch Interaktion der Pharmaka die Dauer der Muskelrelaxation verändert wird. So übernimmt z. B. ein kurz wirksames Muskelrelaxans wie Mivacurium, wenn es nach initialer Gabe eines lang wirksamen Muskelrelaxans gegeben wird, dessen Charakteristik [19, 36]. Gleichwohl ergeben sich synergistische wie potenzierende Effekte in zum Teil unkalkulierbarem Ausmaß [37].

Die ► **Kombination eines nicht depolarisierenden mit einem depolarisierenden Muskelrelaxans** findet bei der klassischen Ileuseinleitung zur Unterdrückung der durch Succinylcholin ausgelösten Faszikulationen gängige Verwendung [13]. Häufig erscheint Succinylcholin dann allerdings weniger potent, dessen Wirkungsdauer verkürzt, und die Intubationsbedingungen sind unbefriedigend. Pancuronium scheint dabei als Kombinationspartner eine Ausnahme zu sein, wobei die Cholinesterase-inhibierende Eigenschaft von Pancuronium dieses Phänomen zu erklären vermag [68].

Etwas undurchsichtiger ist die Potenzierung einer neuromuskulären Blockade durch ► **Kalziumkanalblocker** [64, 66, 75, 76]. Aufgrund der Möglichkeit, diese Blockade mit Neostigmin zu verringern, vermutet man eine durch Kalziumkanalblocker verursachte verminderte Freisetzung von Acetylcholin aus präsynaptischen Nervenendigungen [13]. Dihydropyridine wie Nifedipin, Nicardipin und Isradipin gehören zur Gruppe der Kalziumkanalblocker vom L-Typ, ebenso gelten Benzothiazepine und Phenylalkylamine in geringer Konzentration als selektive L-Typ-Kalziumkanalblocker [46]. Allerdings sind Kalziumkanäle vom L-Typ nicht an der schnellen Neurotransmitterfreisetzung beteiligt [63]. Höhere Dosen der Dihydropyridine Nifedipin, Nitrendipin, Nicardipin und Isradipin, die in ihren grundsätzlich pharmakodynamischen Eigenschaften ähnlich sind, sind für eine Reduktion der Transmitterfreisetzung bekannt, die wahrscheinlich eher auf eine Blockade der  $\alpha_1$ -Untereinheit des Natriumkanals zurückzuführen ist und dessen Permeabilität blockiert [78]. Für Verapamil hingegen wurde ein blockierender Effekt auf Kalziumkanäle vom P-Typ, vermutlich auch vom Q-Typ, in Synapsen nachgewiesen [17]. Dadurch ergeben sich 2 verschiedene Ansätze: zum einen die Hemmung des Aktionspotenzials durch Blockade des Natriumkanals ähnlich der Lokalanästhetika, zum anderen die verminderte ACh-Freisetzung durch Hemmung der Kalziumkanalaktivierung. Dieser Mechanismus macht verständlich, warum sich in einigen Fällen Antagonisierungsversuche mit Neostigmin als insuffizient erweisen.

Volatile Anästhetika [57], Kortikosteroide [38], Magnesium, Lokalanästhetika und einige Antibiotika wie  $\beta$ -Laktamantibiotika, Aminoglykoside, Lincosamide, Polymyxine und zum Teil auch Acylaminopenicilline führen zu einer verlängerten, durch Muskelrelaxanzien hervorgerufene neuromuskuläre Blockade [13]. Weitere Veränderungen der Wirkung, insbesondere Blockpotenzierungen, sind für Ciclosporin,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer beschrieben worden. Neuromuskuläre Restblockaden sind ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen und tragen zu längerem Krankenhausaufenthalt, zusätzlichen Kosten und erhöhter perioperativer Morbidität bei [7]. Die routinemäßige Verwendung der neuromuskulären Überwachung versetzt den Anästhesisten in die Lage, Restblockaden rechtzeitig zu erkennen und entsprechend therapeutisch zu behandeln [24].

### Pharmakokinetische Interaktionen

Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen eines Pharmakons im Organismus, der vor allem durch das Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination bestimmt wird („das was der Körper mit dem Arzneimittel macht“). Die hier eingreifenden, medikamentös bedingten Interaktionen können sowohl einzelne als auch gleichzeitig mehrere Teilprozesse der Pharmakokinetik betreffen [55]. Besonders interessant für den Anästhesisten sind aufgrund der Art der Medikamentenapplikation die Wechselwirkungen, die die Verteilung und den Metabolismus betreffen [10].



## Resorption

Die verfügbare Menge einer enteral zugeführten Substanz im Organismus hängt in erster Linie von dessen Aufnahme ab, die neben der Galenik bzw. seiner pharmazeutischen Formation von verschiedenen Faktoren bestimmt wird:

- gastrointestinaler pH-Wert (Ionisierungsgrad/Lipophilie),
- Magen-Darm-Motilität,
- intraluminale Bindung,
- regionaler Blutfluss.

Gelangt das Medikament in die Blutbahn, passiert es zunächst die Leber und wird schon bei der ersten Passage zurückgehalten oder verändert (First-pass-Metabolismus). Selbst bei hoher enteraler Resorptionsrate ist die **▶ Bioverfügbarkeit** solcherart verabreichter Substanzen in der Regel daher eher niedrig. Eine Ausnahme hier stellt die Bioverfügbarkeit nach sublingualer und rektaler Applikation dar.

Aus dem vorhergehend beschriebenen Abhängigkeitsverhältnis der Medikamentenaufnahme wird deutlich, dass die **▶ enterale Resorption** durch verschiedene Pharmaka beeinflusst und verändert werden kann. Substanzen, die die Magenentleerung verzögern, verlangsamen die gastrointestinale Medikamentenaufnahme. Diese Tatsache sollte bei einer Prämedikation mit Opioiden und Anticholinergika Beachtung finden [55]. Im Gegenzug erhöht Metoclopramid die Absorptionsrate für Diazepam, was möglicherweise auf andere Benzodiazepine übertragbar ist [10].

Die Aufnahme **▶ sub- und transkutaner sowie intramuskulär verabreichter Arzneimittel** ist von der lokalen Durchblutung des Applikationsareals abhängig. Deren Resorption kann durch vasoaktive Substanzen oder hämodynamisch wirksame Medikamente verzögert oder vermindert sein. Diese Formen der Arzneimittelgabe sind in der Anästhesie lediglich von geringer Bedeutung. Die sofortige Wirksamkeit eines Pharmakons in Verbindung mit der tatsächlich verabreichten Dosis ist nur durch parenterale, insbesondere intravenöse Verabreichung gewährleistet.

Für die Aufnahme der **▶ Inhalationsanästhetika** ist die Löslichkeit im Blut bestimmend, die durch den Blut/Gas-Koeffizienten quantifiziert ist. Die Diffusionsrate ist dem Gradienten der Partialdrücke zwischen Alveolen und Kapillaren proportional. Hämodynamische Veränderungen im Sinne von kardialem Schlagvolumen und regionaler Perfusion können somit die alveolare Konzentration von Inhalationsanästhetika beeinflussen [10].

Eine Sonderstellung nehmen **▶ peridural applizierte Substanzen** ein. Sie bilden nach Verabreichung in den Epiduralraum ein Depot, von dem aus sie zu ihrem vorgesehenen Wirkort diffundieren. Physikochemische Wechselwirkungen oder Veränderungen des pH-Wertes modifizieren allerdings den Grad der Permeation bzw. Penetration der Bindegewebsschichten und somit den zu erwartenden Effekt [73]. Der regionale Blutfluss hingegen erhöht die Resorption über den venösen Plexus und trägt zur systemischen Toxizität der verwendeten Pharmaka bei. In der postoperativen Periode kommt es relativ häufig zu Konzentrationsanstiegen von kontinuierlich verabreichten Lokalanästhetika im Blutplasma [72]. Gleichwohl wird über äquipotente Blutplasmakonzentrationen lipophiler Opiate nach intravenöser im Vergleich zu periduraler Verabreichung berichtet [73]. Diese Tatsache sollte in Verbindung mit rückenmarksnahen Anästhesietechniken Beachtung finden.

## Verteilung

Nach Erreichen des systemischen Blutkreislaufes wird eine Substanz im und durch den Kreislauf verstreut, wobei die Verteilung zwar intravasal, nicht aber in jedem Fall auch im gesamten Körperwasser gleichmäßig stattfindet [10]. Initial bestimmend ist der Anteil der einzelnen Organe am Herzzeitvolumen, weshalb auch ein Medikament zunächst in die gut durchbluteten Gewebeverbände transportiert wird. Erst kürzlich wurde de-

### ▶ Bioverfügbarkeit

### ▶ Enterale Resorption

### ▶ Sub- und transkutan sowie intramuskulär verabreichte Arzneimittel

### ▶ Inhalationsanästhetika

### ▶ Peridural applizierte Substanzen

Nach Erreichen des systemischen Blutkreislaufes wird eine Substanz im und durch den Kreislauf verstreut. Bestimmend ist der Anteil der einzelnen Organe am Herzzeitvolumen.

► **Bindung an Blutbestandteile und Plasmaproteine**

monstriert, dass die Anschlagszeit von Rocuronium durch Esmolol verlängert, hingegen durch Ephedrin beschleunigt ist [69] und damit eine Abhängigkeit zur kardialen Auswurfleistung und der Zeit der Zirkulation besteht [47].

Weitere Einflussgrößen sind Molekülgröße, Proteinbindung und die Lipidlöslichkeit des Medikamentes. Die ► **Bindung an Blutbestandteile und Plasmaproteine** sind reversibel und daher meist dynamischer Art [26]. Interaktionen von Wirkstoffen hinsichtlich ihrer Proteinbindung wurden in vitro hinreichend untersucht. Dabei konkurrieren mehrere Medikamente um die Bindungsstellen an Blut- und Gewebeproteinen mit dem Effekt einer Verdrängungsinteraktion. Da lediglich die ungebundene Fraktion eines Pharmakons im Gewebe auch pharmakologisch aktiv ist, erhöht die Zunahme der freien Konzentration den pharmakologischen Effekt. Viele Anästhetika inklusive der volatilen Anästhetika sind in der Lage, diverse Medikamente aus der Plasma-Proteinbindung zu verdrängen. Die klinische Signifikanz dieser Interaktionen ist allerdings in den meisten Fällen unbedeutend [26, 55, 77]. Aufgrund der Kompensationsmechanismen des gesunden Organismus im Hinblick auf die Elimination treten derart erhöhte pharmakologische Effekte nur kurzzeitig in den Vordergrund [65]. Überdosierungserscheinungen lassen sich dennoch durch Kombination mehrerer Medikamente mit bestimmten Charakteristika erzeugen:

- Plasma-Proteinbindung >90%,
- kleines Verteilungsvolumen,
- geringe therapeutische Breite,
- Hemmung des Medikamentenabbaus durch die involvierten Substanzen.

### Metabolismus und Elimination

Die Ausscheidung eines Medikamentes beginnt bereits unmittelbar nach seiner Applikation. Voraussetzung für die Elimination ist in vielen Fällen die enzymatische Umwandlung, die aber erst zu einem späteren Zeitpunkt den Verlauf der Plasmakonzentration einer Substanz bestimmt. Die wichtigsten Organe für die Ausscheidung der Pharmaka sind Niere und Leber, es sind aber auch solche Organe beteiligt, über die Fremdstoffe aufgenommen bzw. abgegeben werden: Lunge, Haut und der Gastrointestinaltrakt. Die Ausscheidung mit der Muttermilch ist quantitativ unwichtig, wegen der möglichen Effekte auf den gestillten Säugling jedoch klinisch bedeutsam.

Das wichtigste Organ im Arzneimittelstoffwechsel ist die Leber, die Beteiligung der Niere hingegen spielt eine untergeordnete Rolle [45]. Hepatozyten transformieren ungeladene lipophile Substanzen in geladene hydrophile Formen, um die Elimination über den Urin oder die Gallenflüssigkeit zu ermöglichen. Für diese Eliminationsreaktionen lassen sich Funktionalisierungsreaktionen von Konjugationsschritten unterscheiden.

In einer 1. Phase (► **Funktionalisierungsreaktion**) werden durch chemische Reaktionen an der Ausgangsverbindung funktionelle Gruppen über Vorgänge der Oxidation, Reduktion und Hydrolyse eingeführt oder freigelegt. Die Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme katalysieren die häufigsten Biotransformationsschritte.

Meist sind die Metabolite der ► **Phase-I-Reaktion** pharmakologisch unwirksam. Die Enzyme allerdings können nicht unterscheiden, ob ihre Substrate für den Organismus nützlich oder schädlich sind. Sie verändern, wie bereits beschrieben, ihre Struktur und damit häufig auch deren Wirkung mit unterschiedlichen Konsequenzen:

- Metabolite sind unwirksam oder weniger wirksam.
- Metabolite sind ebenfalls wirksam.
- Erst der Metabolit ist wirksam (Prodrug-Aktivierung).

Entsprechend kann ein schädlicher Stoff unschädlich gemacht wie ein Nahrungsbestandteil zum Schadstoff aktiviert werden. Eine metabolische Aktivierung toxischer Stoffwechselprodukte wird auch als Giftung bezeichnet. Ein Beispiel metabolischer Toxizität ist das Methämoglobin-bildende o-Toluidin als Metabolit des Prilocains.

Das wichtigste Organ im Arzneimittelstoffwechsel ist die Leber

► **Funktionalisierungsreaktion**

► **Phase-I-Reaktion**

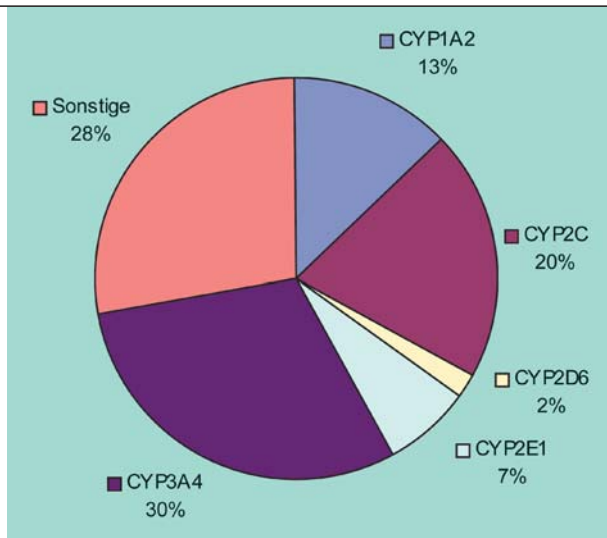


Abb. 2 ◀ Verteilung der Cytochrom-P450-Isoenzyme in der Leber [40]. Mehr als 90% der Medikamentenoxidation sind auf die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 zurückzuführen [65]

In der ▶ **Phase-II-Reaktion** werden im Sinne der Konjugation Reste an die häufig in Phase I geschaffenen, funktionellen Gruppen gekoppelt, die aus dem Intermediärstoffwechsel zur Verfügung gestellt werden. Das können z. B. Acetat, Glycin, Glukuronid oder andere Verbindungen sein. Somit entstehen biologisch überwiegend inaktive und wasserlösliche Produkte, die der Organismus biliär oder aktiv renal eliminieren kann. Als Beispiele sind glukoronidiertes Fentanyl, Sevofluran oder acetylierte Sulfonamide zu nennen.

Die häufigsten pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen basieren auf Wechselwirkungen, die während der Phase-I-Reaktion das komplexe Enzymsystem der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme betreffen [58], Phase-II-Reaktionen hingegen sind weniger berührt [11]. ▶ **Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme** sind Hämoproteine, die im Sinne ihrer Funktion als Oxygenasen ein Sauerstoffatom auf ein Substrat übertragen. Ihre Hauptlokalisierung befindet sich in der Leber (■ Abb. 2), ein weiteres Vorkommen sind der Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Gehirn, Lunge, Niere, Nebenniere, Haut, Plazenta und Geschlechtsorgane [65].

Die Klassifizierung der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme basiert auf Homologien der Aminosäuresequenzen. Die 1. Zahl der Nomenklatur beschreibt die Genfamilie mit etwa 40- bis 55%iger Homologie bezüglich ihrer Aminosäuresequenzen [55]. Der 2. Buchstabe kennzeichnet die Subfamilie mit ca. 55-77% Übereinstimmung, die 3. Zahl definiert das Gen des jeweiligen Isoenzym. Beim Menschen sind etwa 25 Isoenzyme bekannt. CYP1, CYP2 und CYP3 sind hauptsächlich im Metabolismus von Medikamenten und anderen Xenobiotika involviert, wohingegen andere, die zur Familie der CYP4, CYP5 und CYP7 gehören, endogene Funktionen besitzen [55]. Dabei muss eine Substanz nicht unbedingt ein Substrat eines bestimmten Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzym sein, sondern kann ebenso von anderen CYP-Enzymen zerlegt werden. Tatsächlich scheinen für die Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme gewisse Vorlieben und Ansprüche an ihre Substrate hinsichtlich ihrer Säure-Basen-Charakteristik, Lipidlöslichkeit, Molekülgröße usw. vorzuliegen [44].

Mehr als 90% der Medikamentenoxidation ist auf die Isoenzyme CYP1A<sub>2</sub>, CYP2C<sub>9</sub>, CYP2C<sub>19</sub>, CYP2D<sub>6</sub>, CYP2E<sub>1</sub> und CYP3A<sub>4</sub> zurückzuführen [65] (s. ■ Abb. 2). Allein CYP3A<sub>4</sub> mit seiner höchsten Expression in der Leber (~30%) und im Dünndarm (~70%) katalysiert den Abbau von mehr als 65 verschiedenen Medikamenten, darunter auch Midazolam, Alfentanil, Fentanyl und Sufentanil [11, 23, 33]. Aufgrund seiner unterschiedlichen Lokalisation kann CYP3A<sub>4</sub> sowohl präsystemisch wie systemisch Einfluss auf die Disposition der Arzneimittel nehmen.

Die Verstoffwechslung von Medikamenten unterliegt verschiedenen zusätzlichen Einflüssen. Die Enzymaktivität kann individuell zum einen genetisch bedingt oder aufgrund von Enzymvarianten sehr unterschiedlich ausfallen. Damit wird die Wirkung

### ▶ Phase-II-Reaktion

Die häufigsten pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen basieren auf Wechselwirkungen während der Phase-I-Reaktion

### ▶ Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme

Die Enzymaktivität kann individuell genetisch bedingt oder aufgrund von Enzymvarianten sehr unterschiedlich ausfallen

Tabelle 2

**Auswahl spezieller, an der Biotransformation von Medikamenten beteiligter, Cytochrom-P450-Isoenzyme, ihrer Inhibitoren, Induktoren und Substrate (für weitere Details s. auch [58, 65])**

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
<b>Substrate</b>	Amitriptylin Clozapin Haloperidol Imipramin Ondansetron Paracetamol Propranolol Ropivacain Theophyllin Verapamil	Celexozib Diclofenac Ibuprofen Irbesartan Losartan Phenytoin Tamoxifen Tolbutamid Warfarin	Amitriptylin Diazepam Hexobarbital Imipramin Lansoprazol Omeprazol Phenytoin Propranolol	Ajmalin Amitriptylin Codein Desipramin Droperidol Flecainid Fluoxetin Fluvoxamin Imipramin Metoclopramid Metoprolol Ondansetron Propafenon Tramadol	Äthanol Desfluran Enfluran Halothan Isofluran Paracetamol Sevofluran	Alfentanil Amiodaron Bupivacain Buprenorphin Codein Ciclosporin Dikaliumchlorazepat Diltiazem Fentanyl Kortison Lovastatin Methylprednisolon Midazolam Nifedipin Ondansetron Paracetamol Pethidin Proteaseinhibitoren Ropivacain Simvastatin Sufentanil Verapamil
<b>Induktor</b>	Omeprazol Rauchen	Johanneskraut Phenobarbital Rifampicin	Carbamazepin Phenobarbital Rifampicin	Gravidität Dexamethason	Äthanol Isoniazid	Carbamazepin Glucokortikoide Johanneskraut Rifampicin Thiopental
<b>Inhibitor</b>	Amiodaron Cimetidin Ciprofloxacin Fluvoxamin Mibefradil	Amiodaron Cimetidin Fluconazol Fluvoxamin Isoniazid Lovastatin Probenecid	Cimetidin Fluvoxamin Indomethazin Ketoconazol Lansoprazol Omeprazol Ticlopidin	Amiodaron Celexozib Cimetidin Cocain Haloperidol Methadon Paroxetin	Disulfiram	Amiodaron Cimetidin Diltiazem Erythromycin Fluvoxamin Grapefruitsaft Ketoconazol Paracetamol Verapamil

entsprechend verstärkt oder verlängert. Neben den genetischen Variationen beeinflussen Umwelteinflüsse wie Nikotin- und Alkoholkonsum, bestimmte Nahrungsmittel, der Ernährungszustand oder eine Schwangerschaft die Enzymaktivität [58, 65]. Eine weitere Beeinträchtigung erfahren manche Pharmaka durch Enzyminduktion bzw. -inhibition.

### Induktion

Die häufige oder chronische Gabe von Substanzen führt durch Stimulation der Neusynthese zu veränderter Enzymaktivität oder Rezeptordichte, die nach Induktion entweder erhöht oder vermindert sein kann. Bestimmte Medikamente sind in ihrer Induktion selektiv und induzieren nur eine spezifische Enzym- oder Rezeptorsubpopulation, während andere multifunktionell die Neusynthese aller Isoformen der Genfamilie stimulieren können [10]. Eine antikonvulsive Therapie ist häufig mit der Notwendigkeit erhöhter Dosierungen nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien verbunden, um eine ausreichende Relaxation zu erreichen [47]. Phenytoin sowie Carbamazepin stehen da-

Tabelle 3

**Biotransformation der Inhalationsanästhetika: Die Elimination der volatilen Anästhetika aus dem Organismus erfolgt größtenteils über Atmung, marginal über Haut und Schleimhäute und nur zu einem kleinen Teil durch Biotransformation (basierend auf Messung der Metabolite im Urin)**

Inhalationsanästhetikum	Biotransformation [%]
Halothan	11–25
Enfluran	2–5
Isofluran	<1
Sevofluran	3–5
Desfluran	<0,1
Xenon	

bei im Verdacht, chronische Denervationsvorgänge zu stimulieren, die Proliferation von ACh-Rezeptoren zu induzieren und damit eine Resistenz der relaxierenden Wirkung zu verursachen.

Für die ▶ **Enzyminduktion** ist mittlerweile eine lange Reihe von verschiedenen Substanzen bekannt, von denen nur einige in ■ **Tabelle 2** Erwähnung finden sollen. Für ausführlichere Darstellungen darf an die entsprechenden Übersichtsarbeiten verwiesen werden [58, 65].

Zusätzlich zur Enzyminduktion innerhalb einer Eliminationsreaktionsgruppe können manche Substanzen auch Stoffwechselproteine des anderen Eliminationssystems bezüglich der Neusynthese stimulieren. So induzieren z. B. Rifampicin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva die UDP-Glucuronyltransferase, wodurch die Halbwertszeit von Substanzen,

die hauptsächlich (Lorazepam, Morphin, Oxazepam) oder zusätzlich (Fentanyl, Midazolam, Sevofluran) durch Glukuronidierung abgebaut werden, drastisch verkürzt sein kann.

▶ **Midazolam** unterzieht sich primär einem extensiven hepatischen Metabolismus durch CYP3A<sub>4</sub>-Enzyme, wobei Induktoren wie Rifampicin signifikant dessen orale Bioverfügbarkeit, Eliminationshalbwertszeit und klinischen Effekt reduzieren. Diese Veränderungen sind weniger stark ausgeprägt, sobald Midazolam intravenös appliziert wird, können aber bei länger andauernder systemischer Gabe dann von Bedeutung werden, wenn die erhöhte hepatische Clearance zu unerwartet niedrigeren Steady-state-Konzentrationen führt [11].

Die Pharmakokinetik der Inhalationsanästhetika unterscheidet sich von der intravenös applizierter Substanzen unter anderem dadurch, dass die Elimination aus dem Organismus größtenteils über Atmung, marginal über Haut und Schleimhäute und nur zu einem kleinen Teil durch Biotransformation (■ **Tabelle 3**) erfolgt.

▶ **CYP2E<sub>1</sub>** ist möglicherweise das hauptverantwortliche Stoffwechsellenzym für den Metabolismus von fluorierten Inhalationsanästhetika [32, 33, 34, 35, 67]. Die Enzyminduktion durch das Tuberkulostatikum Rifampicin wurde in der Vergangenheit für die annähernd fatale Hepatotoxizität nach Halothannarkose durch Bildung toxischer Biotransformationsprodukte (TFA) angeschuldigt (■ **Abb. 3**).

▶ **TFA** bindet kovalent an Proteine und formt einen TFA-Haptenkomplex, der bei empfänglichen Personen für die Halothan-Hepatitis verantwortlich ist [11]. Gleichwohl induziert Isoniazid als Bestandteil der medikamentösen Tuberkulosetherapie den Metabolismus von Enfluran, Isofluran und Sevofluran mit markant erhöhten Fluoridkonzentrationen im Plasma und Urin [10].

Pflanzenteile von ▶ **Johanneskraut** wurden bereits im Mittelalter bei Melancholie, Schlafstörungen und nervösen Erregungszuständen verwendet. In unserer heutigen Zeit werden zunehmend Extrakte und Kombinationspräparate zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen eingesetzt [2]. Der Effekt kommt durch eine Blockade der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zustande, die wie die SSRI das bereits beschriebene Serotoninsyndrom provozieren können. Nebenbei führt Johanneskraut zu einem signifikant erhöhten Metabolismus diverser Medikamente durch Enzyminduktion der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme CYP2C<sub>9</sub> und CYP3A<sub>4</sub> [2]. In einigen Studien wurden die Johanneskraut-induzierten Senkungen der Ciclosporinpiegel mit Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation in Verbindung gebracht [12, 62]. Weniger dramatisch, dennoch nicht weniger bedeutsam ist

## ▶ Enzyminduktion

## ▶ Midazolam

Inhalationsanästhetika werden größtenteils über Atmung, marginal über Haut und Schleimhäute und nur zu einem kleinen Teil durch Biotransformation aus dem Organismus eliminiert

## ▶ CYP2E<sub>1</sub>

## ▶ TFA

## ▶ Johanneskraut



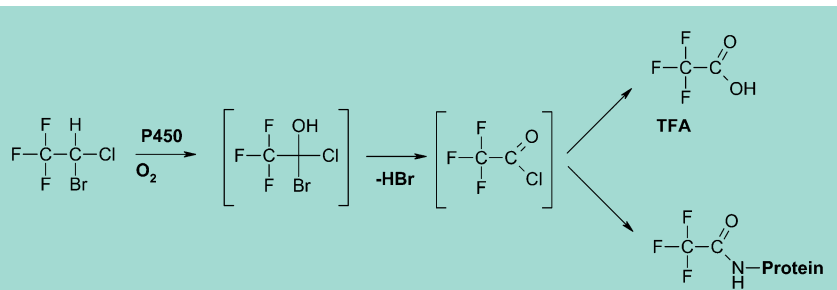


Abb. 3 ▲ Halothanmetabolismus. Halothan wird durch Oxidation und anschließender Hydrolyse zu nichttoxischer Trifluoressigsäure transformiert. Haptenbildung durch medikamenteninduzierte Acetylierung von Gewebeproteinen als Ursache der Halothan-Hepatitis. (Nach [67])

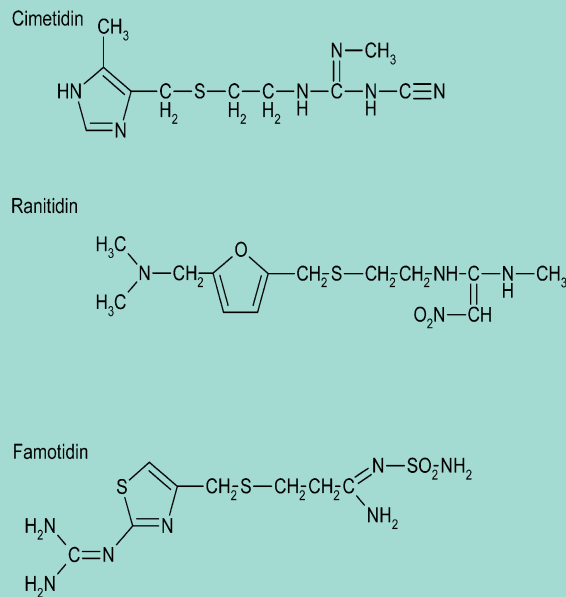


Abb. 4 ◀ Strukturformeln und Freinamen von gängigen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten. Die dargestellten Strukturunterschiede sind für den Grad der metabolischen Beeinträchtigung verantwortlich

Interaktionen durch Induktion sind erst nach mehreren Tagen zu erwarten

Die Blockade des Medikamentenstoffwechsels ist der mitunter wichtigste Mechanismus, der den Medikamenteninteraktionen zugrunde liegt

die Induktion der CYP<sub>2C9</sub>-Isoenzyme, die für den Metabolismus nichtsteroidaler Antiphlogistika zuständig sind.

Diese Enzyminduktion als adaptiver Vorgang vollzieht sich langsam und es kann mehrere Tage dauern, bis sich der akzelerierte Metabolismus der entsprechenden Substrate vollständig entwickelt hat. Daher sind Interaktionen durch Induktion auch erst nach mehreren Tagen zu erwarten. Die Umsatzbeschleunigung nach Induktion kann entsprechend der Halbwertszeit des metabolisierenden Enzyms einige Tage anhalten und die Anwesenheit des Induktors im Körper überdauern. Gleichwohl kann die induzierende Wirkung des Induktorstoffes durch dessen inhibitorischen Effekt am Cytochrom-P<sub>450</sub> maskiert sein.

### Inhibition

Die Blockade des Medikamentenstoffwechsels ist der mitunter wichtigste Mechanismus, der den Medikamenteninteraktionen zugrunde liegt. Die Anzahl der Substanzen, die die Aktivität der Enzyme vermindern bzw. blockieren, ist deutlich geringer als jene, die eine Induktion hervorrufen. Dennoch ist ihr Potenzial, schwere unerwünschte Medikamenteninteraktionen zu verursachen, größer [11]. Der Anstieg der Plasmaverfügbarkeit einer Substanz bewirkt eine erhöhte Wirkung und kann dabei toxische Effekte auslösen. Die Enzyminhibition ist ein schneller Prozess, der bereits mit der ersten Applikation des Inhibitors in kompetitiver bzw. nichtkompetitiver Weise auftritt. Cimetidin

ein  $H_2$ -Rezeptorantagonist, bindet z. B. über ein Stickstoffatom seines Imidazolringes kompetitiv an die Hämgruppe fast aller CYP-Isoenzyme und blockiert den Abbau von Opiaten, Benzodiazepinen, Lidocain und Warfarin [11]. Paracetamol hingegen hemmt dosisabhängig via CYP $3A_4$ -Inhibition den Metabolismus von Fentanyl in nicht-kompetitiver Art, allerdings werden dazu Konzentrationen benötigt, die weit über den therapeutischen Bereich hinausgehen [22].

Andere Wirkstoffe hingegen weisen eine gewisse Spezifität in ihrer Hemmung auf. Solange der Inhibitor in Abhängigkeit seiner Affinität die spezifische Bindungsstelle blockiert, können weitere Substrate nicht biotransformiert werden [65]. Die **nicht-kompetitive Inhibition** hingegen tritt dann auf, wenn entweder die abbauenden Enzyme zerstört, inaktiviert oder soweit verändert worden sind, dass die originalen Substrate nicht mehr verstoffwechselt werden können. Ein Beispiel hierfür ist das Makrolidantibiotikum Erythromycin [65] (s. Fallbeispiel II).

### Antibiotika

Eine Vielzahl von Antibiotika, vor allem aber Makrolide und Azol-Antimykotika, sind Inhibitoren von Stoffwechsellenzymen, die den Medikamentenabbau gewährleisten. Nahezu alle Wechselwirkungen von Anästhetika mit Makrolidantibiotika resultieren in dosisabhängiger Weise aus der Hemmung des Cytochrom-P $_{450}$ -Isoenzym CYP $3A_4$  [10]. Wie bereits oben erwähnt, bildet z. B. Erythromycin in Verbindung mit CYP $3A_4$  einen stabilen und damit inaktiven Substanzenzymkomplex. Medikamentenkombinationen von Erythromycin mit Midazolam führen durch Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit und verminderter hepatischer Clearance zu stark erhöhten Midazolam-Plasmaspiegeln und korrelierender Bewusstlosigkeit, in Verbindung mit Alfentanil aufgrund des verzögerten Abbaus zu prolongierter Atemdepression [11].

### Ciclosporin

Ciclosporin findet bei immunsuppressiver Therapie im Zusammenhang mit Organtransplantation und Autoimmunerkrankungen Verwendung. Zahlreiche Wechselwirkungen sind mittlerweile beschrieben, die zum Teil über Interaktionen mit den metabolisierenden CYP $3A_4$ -Isoenzymen zustande kommen [65]. So reduziert der Kalziumkanalblocker Diltiazem die effektive Ciclosporindosierung um 30%, andere Medikamente sind Verapamil, Nifedipin, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin und Tacrolimus. Über einen hingegen unbekannt Mechanismus erhöht Ciclosporin dosisabhängig die minimal alveoläre Konzentration von Isofluran [53].

### Proteaseinhibitoren

Substanzen aus der Gruppe der Proteaseinhibitoren, die zur antiretroviralen Behandlung der erworbenen Immunschwäche durch den „human immunodeficiency virus“ (HIV) Verwendung finden, können in Verbindung mit Anästhetika bedeutsame Medikamenteninteraktionen hervorrufen [18]. Unter Einnahme von Saquinavir stieg die orale Bioverfügbarkeit von Midazolam von 41% auf 90%, die Spitzenkonzentration im Plasma verdoppelte sich und führte zu einem erhöhten Sedierungsgrad der Patienten. Nach intravenöser Gabe von Midazolam halbierte sich die hepatische Clearance und verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von 4,1 auf 9,5 h. Ritonavir reduzierte die Clearance von Fentanyl um 67% in Verbindung mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von 9 auf 20 h.

### Kalziumkanalblocker

Substanzen aus der Reihe der Benzothiazepine (Diltiazem) und der Phenylalkylamine (Verapamil) interagieren mit einer breiten Palette von Medikamenten inklusive Propranolol, Carbamazepin, Ciclosporin und Benzodiazepine [10]. Diltiazem bzw. Verapamil sind Substrate von CYP $3A_4$ , gleichwohl sind beide potente Inhibitoren dieses Isoenzym und erhöhen signifikant die Bioverfügbarkeit von Midazolam und Triazolam sowie deren Eliminationshalbwertszeit bei unerwünscht tiefer und verlängerter Sedierung. Ebenso ist der Metabolismus von Alfentanil eingeschränkt. Eine perorale, prä-

#### ► Nichtkompetitive Inhibition

Nahezu alle Wechselwirkungen von Anästhetika mit Makrolidantibiotika resultieren in dosisabhängiger Weise aus der Hemmung des Cytochrom-P $_{450}$ -Isoenzym CYP $3A_4$

operative Gabe von Diltiazem 60 mg führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Alfentanil um annähernd das Doppelte [1]. Erhöhte Plasmaspiegel und eine verlängerte Halbwertszeit von Theophyllin, auf dessen geringe therapeutische Breite bereits hingewiesen worden ist, finden sich in Verbindung mit therapeutischen Dosierungen von Verapamil [52].

### Antidepressiva

Einige Medikamente aus der Reihe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) blockieren Isoenzyme des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems in ihrer Aktivität. Betroffen sind vor allem CYP1A<sub>2</sub>, CYP2D<sub>6</sub>, CYP2C<sub>9</sub>, CYP2C<sub>19</sub> und CYP3A<sub>4</sub> [30] mit den aus **■ Tabelle 1** ableitbaren Auswirkungen. Zusätzlich können Substanzen wie Cimetidin den Metabolismus der SSRI unterbinden, die zu Überdosierungserscheinungen und zum Serotoninsyndrom führen können. Potenzielle Interaktionen mit Medikamenten, die eine geringe therapeutische Breite ausweisen, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, TCA, Theophyllin, 1C-Antiarrhythmika, sind ebenfalls zu berücksichtigen.

### Propofol

Propofol wird in der Leber hauptsächlich durch Glukoronidierung, weiterhin auch durch die Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme CYP2C<sub>9</sub> und CYP2B<sub>6</sub> metabolisiert [15]. Obwohl interessanterweise Alfentanil und Sufentanil über CYP3A-Enzyme verstoffwechselt werden, hemmt Propofol in noch ungeklärter Ursache deren Abbau [29], was bisher jedoch nur in vitro nachgewiesen werden konnte. Einen großen Einfluss jedoch scheinen Propofol-induzierte hämodynamische Veränderungen auf die Pharmakokinetik von Alfentanil [49] und Remifentanil [9] auszuüben. Wiederum scheinen Opiate die Verteilung und Elimination von Propofol zu beeinflussen, wobei die Art der pharmakokinetischen Beeinträchtigung nicht eindeutig bekannt ist [74]. Propofol unterliegt einer hohen hepatischen Extraktion, von daher ist der Blutfluss durch die Leber die Hauptdeterminante der hepatischen Elimination. In mehreren Arbeiten wurde berichtet, dass Remifentanil die Clearance von Propofol aufgrund verminderter hepatischer Perfusion reduziert [21] und sich somit die pharmakokinetische Interaktion erklären lässt [56].

### H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten

Wie vorhergehend bereits erwähnt, bindet Cimetidin über ein Stickstoffatom seines Imidazolringes kompetitiv an die Hämgruppe fast aller CYP-Isoenzyme und blockiert den Abbau vieler anästhesierelevanter Substanzen. Im Gegensatz dazu ist im Ranitidin der Imidazolring durch einen Furanring ersetzt und mit einer Diethylaminomethyl-Seitenkette versehen (**■ Abb. 4**).

Obwohl Ranitidin 4- bis 10mal stärker wirksam als Cimetidin ist, bindet es etwa 5- bis 10mal schwächer an Cytochrom-P<sub>450</sub>. Aufgrund anderer zahlreicher Nebenwirkungen der H<sub>2</sub>-Blockade (AV-Blockierungen, Herzrhythmusstörungen) ist eine generelle Prophylaxe mit H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten nur bei anamnestisch glaubhaften oder dokumentierten anaphylaktischen Reaktionen des Schweregrades III und IV vom Soforttyp zu befürworten. In den neueren Therapieempfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe bei allergischer Diathese wird statt Cimetidin eher Ranitidin der Vorzug gegeben [39].

Eine Weiterentwicklung stellt **► Famotidin** dar, indem hier ein Thiazol- anstelle eines Imidazolringes eingeführt wurde. Famotidin geht keine nennenswerte Bindung mit den Stoffwechsellenzymen ein. Die geschilderten Strukturunterschiede sind für das Ausbleiben metabolischer Beeinträchtigungen verantwortlich.

### Die Sache mit der Grapefruit

In der Regel hat Grapefruitsaft nicht wirklich etwas mit Anästhesie gemeinsam. Von pharmakologischem Interesse wird das bitter-süße Fruchtgetränk allerdings in Verbindung mit einigen Medikamenten, deren orale Bioverfügbarkeit durch Hemmung des intestinalen CYP3A<sub>4</sub> nach bereits einem Glas für die nächsten 24 h dramatisch erhöht wird [3, 4]. Infolge der reduzierten metabolischen Aktivität und damit vermindertem

Eine generelle Prophylaxe mit H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten ist nur bei anamnestisch glaubhaften oder dokumentierten anaphylaktischen Reaktionen des Schweregrades III und IV vom Soforttyp zu befürworten.

In Therapieempfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe bei allergischer Diathese wird statt Cimetidin Ranitidin der Vorzug gegeben

**► Famotidin**

First-pass steigen von z. B. Midazolam sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die Blutplasma Spiegel um etwa das Doppelte, wobei lang anhaltende Sedierung sowie Atemdepressionen beschrieben sind. Daher gilt, so amüsant das auch klingen mag, der Grapefruitsaft in Verbindung mit oraler Gabe von Midazolam als kontraindiziert [25]. Grapefruitsaft beeinträchtigt nur die intestinale CYP<sub>3A4</sub>-Aktivität [3], weshalb eine i.v.-Medikation mit Midazolam von dessen Inhibition unberührt zu sein scheint [10].

### Exkretion

Die Nieren besitzen physiologische Funktionen wie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Hormonsynthese, -sekretion und -metabolismus und die Ausscheidung von Abfallprodukten des Stoffwechsels. Weiterhin spielen die Nieren eine wichtige Rolle in der Ausscheidung von Arzneimitteln, Hormonen und Xenobiotika. Im Vergleich zur biliären Exkretion sind bei der renalen Elimination auf der Ebene der glomerulären Filtration, der tubulär passiven Rückresorption sowie aktiven Sekretion zahlreiche Interaktionen bekannt. Bei saurem Urin mit einem pH-Wert kleiner 5 wird beispielsweise vom Amphetamin mehr unverändert ausgeschieden (60–70%) als bei durch Natriumbikarbonat alkalisiertem Urin (etwa 10%). Bei Vergiftung mit Salicylaten oder Barbituraten macht man sich eine schnellere Elimination zunutze, indem man den Urin alkalisiert und die pH-Wert abhängige, passive Rückdiffusion vermindert. Sowohl für saure als auch für basische Pharmaka sind sättigungsfähige, aktive renale Carriersysteme nachgewiesen. Aus diesem Grund können auch saure Medikamente wie Probenecid, Acetylsalicylsäure, Sulfonamide, Furosemid und Etacrynsäure im proximalen Tubulus kompetitiv die aktive Sekretion von Penicillin hemmen. In ähnlicher Weise kann die aktiv sezernierte Base Cimetidin (in abgeschwächter Form auch Ranitidin) die renale Sekretion von Procainamid, Metformin und Triamteren verlangsamen. Eine komplexe Interaktion spielt sich zwischen Chinidin und Digoxin ab. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Chinidin dosisabhängig und reversibel zu einem starken Anstieg der Serumkonzentration von Digoxin führt, was mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einhergeht.

### Fazit für die Praxis

Eigenheiten der Pharmaka, die Pharmakogenetik, altersabhängige und geschlechtsbezogene Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie die Beeinträchtigung der Körperfunktionen durch evtl. zugrunde liegende Krankheiten erschweren die Vorhersage von Medikamenteninteraktionen. Dennoch ist die Vermeidung ernsthafter Wechselwirkungen im Wesentlichen möglich. Treten Arzneimittel infolge einer Interaktion über das Cytochromsystem pharmakologisch miteinander in Wechselwirkung, muss sich dies nicht in jedem Fall in einer klinisch relevanten Reaktion niederschlagen. Ebenfalls führt der Anstieg der Plasmakonzentration eines Medikamentes in Abhängigkeit seiner therapeutischen Breite nicht immer zu einer unerwünschten Wirkung.

Die Erhebung der Risikofaktoren im Prämedikationsgespräch und eine detaillierte Dokumentation der Medikamentenanamnese legen den Grundstein für ein adäquates Arzneimittelregime. Von besonderer Bedeutung ist selbstverständlich eine ausreichende Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften der praxisrelevanten Anästhetika, die im täglichen Umgang Verwendung finden. Des Weiteren sind ausreichende Kenntnisse über die involvierten Substanzen, mit denen der Anästhesist konfrontiert wird, von großem Vorteil. Wie bereits anfangs erwähnt, stehen annähernd 50% der Patienten unter einer medikamentösen Dauertherapie, von der die Medikamente entsprechend ihrer Häufigkeit im Folgenden aufgeführt sind [16]:

1. Diuretika,
2. Kalzium- und  $\beta$ -Andrenozeptorenblocker, ACE-Hemmer,
3. Antidepressiva (TCA/SSRI),
4. Antiasthmatica,
5. Antidiabetika,
6. Antibiotika/Zytostatika,

Grapefruitsaft in Verbindung mit oraler Gabe von Midazolam ist kontraindiziert

Bei der renalen Elimination auf der Ebene der glomerulären Filtration, der tubulär passiven Rückresorption sowie aktiven Sekretion sind zahlreiche Interaktionen bekannt

7. Protonenpumpeninhibitoren/H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten,
8. Steroide,
9. Analgetika.

Ein abruptes Absetzen der medikamentösen Dauertherapie in der perioperativen Phase kann nur in wenigen Fällen gefahrlos erfolgen [61] und führt andernfalls sogar zu einer Gefährdung des Patienten. Vielmehr sollte auf Substanzen verzichtet werden, die für eine Provokation beschriebener Medikamenteninteraktionen bekannt sind. Entsprechend den ASA-Empfehlungen ist hingegen die Einnahme pflanzlicher Heilmittel etwa 2 Wochen präoperativ auszuschleichen und abzusetzen [28]. Auch wenn ihr Nutzen ein gern diskutiertes Thema darstellt, scheint bei derzeit nicht eindeutiger Datenlage eine potenzielle Gefährdung der Patienten durch Interaktionen mit Anästhetika annehmbar. Fälle über kardiovaskuläre Instabilitäten, Gerinnungsstörungen und ausgeprägte Effekte der Sedierung sind in einer Übersichtsarbeit zusammengetragen worden [28]. Besonders hervorzuheben sind Baldrian, Echinacea, Gingko biloba, Johanneskraut, Ephedra (Ma Huang) und Kava (Rauschpfeffer). Für die Zukunft wäre zu überlegen, ob eine Installation computergestützter Systeme am Anästhesiearbeitsplatz, die den Arzt bei bestimmten Kombinationen warnen, eine Möglichkeit wäre, um die Arzneimittelsicherheit und -effektivität zu erhöhen.

### Korrespondierender Autor

Dr. A. S. Milde

Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg  
E-Mail: alexander\_milde@med.uni-heidelberg.de

### Literatur

1. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M et al. (1996) Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 85:1246–1252
2. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS (2001) Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286:208–216
3. Andersen V, Pedersen N, Larsen NE et al. (2002) Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis – effect of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 54:120–124
4. Bailey DG, Spence M, Spence A et al. (1998) Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 46:101
5. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J et al. (2000) Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 84:394–395
6. Berenbaum MC (1989) What is synergy? *Pharmacol Rev* 41:93–141
7. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J et al. (1997) Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1095–1103
8. Bodner RA, Lynch T, Lewis L et al. (1995) Serotonin syndrome. *Neurology* 45:219–223
9. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu R et al. (2002) Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 97:1350–1362
10. Bovill JG (1997) Adverse drug interactions in anesthesia. *J Clin Anesth* 9:35–135
11. Bovill JG (2002) Drug interactions. *IARS Review Course Lectures*, pp 17–21
12. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T et al. (2000) Drug interaction of St. John's wort with cyclosporine. *Lancet* 355:1912
13. Cammu G (2001) Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anaesth Belg* 52:357–363
14. Coriat P, Richer C, Douraki T et al. (1994) Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 81:299–307
15. Court MH, Duan SX, Hesse LM et al. (2001) Cytochrome p-450 2B6 is responsible of interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 94:110–119
16. Davis AW, Heavner JE (2002) Polypharmacy, age and scheduled surgery. *J Clin Anesth* 14:329–334
17. Dobrev D, Milde AS, Andreas K et al. (1999) The effect of verapamil and diltiazem on N-, P- and Q-Type calcium channels mediating dopamine release in rat striatum. *Br J Pharmacol* 127:576–582
18. Eichler A, Eiden U, Kessler P (2000) Aids und Anästhesie. *Anaesthesist* 49:1006–1017
19. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA (1996) Mivacurium when preceded by pancuronium becomes a long-acting muscle relaxant. *Anesthesiology* 84:562–565
20. Eschenhagen T (2000) Overview of drug interactions. *Combining drugs correctly! MMW Fortschr Med* 142:28–33
21. Favetta P, Degoutte CS, Perdrix JP et al. (2002) Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesth* 88:653–658
22. Feerman DE (2000) The effect of paracetamol (acetaminophen) on fentanyl metabolism in vitro. *Acta Anaesth Scan* 44:560–563
23. Feerman DE, Lasker JM (1996) Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes: role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 24:932–939
24. Fuchs-Buder T, Mencke T (2001) Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 50:129–138
25. Goho C (2001) Oral midazolam-grapefruit juice interaction. *Pediatr Dent* 23:365–366
26. Grandison MK, Boudinot FD (2000) Age related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 38:271–290
27. Graudins A, Dowsett RP, Liddle C (2002) The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg Med* 14:440–446
28. Hodges PJ, Kam PC (2002) The perioperative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 57:889–899
29. Janicki PK, James FHM, Erskine WAR et al. (1992) Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth* 68:311–312
30. Kam PC, Chang GW (1997) Selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacology and clinical implications in anesthesia and critical care medicine. *Anaesthesia* 52:982–988
31. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF et al. (2000) Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 49:353–362
32. Kharasch ED, Hankins DC, Cox K (1999) Clinical isoflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. *Anesthesiology* 90:766–771
33. Kharasch ED, Russell M, Mautz D et al. (1997) The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. *Anesthesiology* 87:36–50
34. Kharasch ED, Thummel KE, Mautz D et al. (1994) Clinical enflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. *J Clin Pharmacol Ther* 55:434–440
35. Kharasch ED, Thummel KE (1993) Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 79:795–807
36. Kim DW, Joshi GP, White PF et al. (1996) Interactions between mivacurium, rocuronium, and vecuronium during general anesthesia. *Anesth Analg* 83:818–822
37. Kim KS, Chun YS, Chon SU et al. (1998) Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anesthesiology* 53:872–878



38. Kindler CH, Verotta D, Gray AT et al. (2000) Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 92:821–832
39. Kisch-Wedel H, Thiel M (2002) Anästhesie bei allergischer Diathese. *Anaesthesist* 51:868–881
40. Kitteringham NR, Pirmohamed M, Park BK et al. (1998) The pharmacology of the cytochrome p450 enzyme system. *Baillères Clin Anaesthesiol* 12:191–211
41. Kotlyar M, Carson SW (1999) Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:8–19
42. Lagasse RS (2002) Anesthesia safety: model or myth? *Anesthesiology* 97:1609–1617
43. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 279:1200–1205
44. Lewis DF (2000) On the recognition of mammalian microsomal cytochrome p450 substrates and their characteristics. *Biochem Pharmacol* 60:293–306
45. Lohr JW, Willisky GR, Acara MA (1998) Renal drug metabolism. *Pharmacol Rev* 50:107–141
46. McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W et al. (1994) Regulation and modulation of calcium channels in cardiac skeletal and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 74:365–507
47. Meistelman C (2001) Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:399–404
48. Merin RG (1987) Calcium channel blocking drugs and anesthetics: is the drug interaction beneficial or detrimental? *Anesthesiology* 66:111–113
49. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E et al. (2001) Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 94:949–957
50. Miller ED, Longnecker DE, Peach MJ (1978) The regulatory function of the renin-angiotensin system during general anesthesia. *Anesthesiology* 48:399–403
51. Minto CF, Schnider TW, Short TG et al. (2000) Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology* 92:1603–1616
52. Nielsen-Kudsk JE, Buhl JS, Johannessen AC (1990) Verapamil-induced inhibition of theophylline elimination in healthy humans. *Pharmacol Toxicol* 66:101–103
53. Niemann CU, Stabernack C, Serkova N et al. (2002) Cyclosporine can increase isoflurane MAC. *Anesth Analg* 95:930–934
54. Nishiyama T, Misawa K, Yokoyama T et al. (2002) Effects of combining midazolam and barbiturate on the response to tracheal intubation: changes in autonomic nervous system. *J Clin Anesth* 14:344–348
55. Olkkola KT, Ahonen J (2001) Drug interactions. *Curr Opin Anesth* 14:411–416
56. Orme R, Leslie K, Umranikar A et al. (2002) Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 93:112–116
57. Paul M, Fokt RM, Kindler CH et al. (2002) Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 95:362–367
58. Papp-Jámbor C, Jaschinski U, Forst H (2002) Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzyme und ihre Bedeutung für Medikamenteninteraktionen. *Anaesthesist* 51:2–15
59. Power BM, Pinder M, Hackett LP et al. (1995) Fatal serotonin syndrome following a combined overdose of moclobemide, clomipramine and fluoxetine. *Anaesth Int Care* 23:499–502
60. Rosow CE (1997) Anesthetic drug interaction: an overview. *J Clin Anesth* 9:275–325
61. Roth A, Angster R, Forst H (1999) Begleitmedikation. *Anaesthesist* 48:267–283
62. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M et al. (2000) Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355:548–549
63. Seagar M, Lévêque C, Charvin N et al. (1999) Interactions between proteins implicated in exocytosis and voltage-gated calcium channels. *Phil Trans R Soc Lond B* 354:289–297
64. Sekerci S, Tulunay M (1996) Interactions of calcium channel blockers with non-depolarising muscle relaxants in vitro. *Anaesthesia* 51:140–144
65. Shapiro LE, Shear NH (2002) Drug interactions: proteins, pumps, and p-450s. *J Am Acad Dermatol* 47:467–484
66. Singh YN, Johnson A, Lulf LA et al. (1996) Study of in vitro and in vitro effects of isradipine in skeletal muscles and interaction with some drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 18:499–506
67. Spracklin DK, Hankins DC, Fisher JM et al. (1997) Cytochrome P450 2E1 is the principal catalyst of human halothane metabolism in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 281:400–411
68. Stovner J, Oftedal N, Holmboe J (1975) The inhibition of cholinesterase by pancuronium. *Br J Anaesth* 47:949–954
69. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE et al. (2000) The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* 90:1217–1219
70. Tallarida RJ (2001) Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther* 298:865–872
71. Vandemergel X, Beukinga I, Neve P (2000) Serotonin syndrome secondary to the use of sertraline and metoclopramide. *Rev Med Brux* 21:161–163
72. Veering BT, Burm AG, Feyen HM et al. (2002) Pharmacokinetics of bupivacaine during postoperative epidural infusion. *Anesthesiology* 96:1062–1069
73. Vercauteren MP, Meert TF, Hoffmann VH et al. (2001) Drug interactions in the epidural space. *Acta Anaesthesiol Belg* 52:437–443
74. Vuyk J (1997) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J Clin Anesth* 9:235–265
75. Wali FA (1986) Verapamil intensifies neuromuscular blockade produced by gallamine and pancuronium at the chick neuromuscular junction. *Pharmacol Res Commun* 18:529–541
76. Wali FA (1986) Interactions of nifedipine and diltiazem with muscle relaxants and reversal of neuromuscular blockade with edrophonium and neostigmine. *J Pharmacol* 17:244–53
77. Wood M (1991) Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet* 21:285–307
78. Yatani A, Brown AM (1985) The calcium channel blocker nitrendipin blocks sodium channels in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 56:868–875

## Fragen zur Zertifizierung (nur eine Antwort ist möglich)

### 1. Welche Aussage ist falsch?

- a) Etwa 50% der Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen, nehmen unabhängig ihrer chirurgischen Grunderkrankung Medikamente zu sich.
- b) Im Durchschnitt erhalten Patienten während eines Aufenthaltes im Krankenhaus etwa 10 verschiedene Medikamente.
- c) Pflanzliche Heilmittel sind in Verbindung mit anästhesierelevanten Medikamenten harmlos und können bedenkenlos weiter eingenommen werden.
- d) Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Medikamenteninteraktion steigt exponentiell mit der Anzahl der verabreichten Arzneimittel.
- e) Die Häufigkeit unerwünschter Medikamentenwechselwirkungen steigt auf über 40%, sofern mehr als 15 unterschiedliche Medikamente eingenommen werden.

### 2. Zu den Risikofaktoren der Medikamenteninteraktion gehören ...

- I. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente.
  - II. Eingeschränkte Organfunktion, z. B. der Schilddrüse.
  - III. Männliches Geschlecht.
  - IV. Arterielle Hypotension.
  - V. Reduzierter Volumenstatus.
- a) Antworten I, II und III sind richtig.
  - b) Antworten I, III, IV und V sind richtig.
  - c) Antwort II ist falsch
  - d) Antworten I, II, IV und V sind richtig
  - e) Alle Antworten sind richtig.

### 3. Unter dem Begriff Pharmakokinetik sind Einflüsse des Organismus auf das Pharmakon zusammengefasst, weil die Pharmakokinetik qualitative und quantitative Zusammenhänge zwischen der Substanzkonzentration am Wirkort und der pharmakologischen Wirkung beleuchtet.

- a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist korrekt.
- b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- d) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.

### 4. Welche Aussage zur Pharmakodynamik ist nicht richtig?

- a) Das Ausmaß einer pharmakologischen Wirkung ist von der Konzentration am Wirkort abhängig.
- b) Das Ausmaß einer pharmakologischen Wirkung ist vom Rezeptorverhalten abhängig.
- c) Das Ausmaß einer pharmakologischen Wirkung ist auch von nicht rezeptorvermittelten Faktoren, wie z. B. der Körpertemperatur, abhängig.
- d) Pharmakodynamische Wechselwirkungen ergeben sich immer auf direktem Wege, z. B. synergistisch oder antagonistisch.
- e) Pharmakodynamische Interaktionen sind Folge der biologischen Wirkungen der applizierten Arzneimittel und verändern das biologische Resultat.

### 5. Bitte überprüfen Sie folgende Aussagen auf ihre Korrektheit.

- I. MAO-A-Hemmer können in Verbindung mit indirekt wirkenden Sympathomimetika zu schwer beherrschbaren hypertensiven Krisen führen.
  - II. SSRI können in Kombination mit Pethidin, Pentazocin, Tramadol oder Metoclopramid zum Serotoninsyndrom führen.
  - III. TCA können die pharmakologischen Effekte von Sympathomimetika potenzieren.
  - IV. Aufgrund des von den Antidepressiva ausgehenden Potenzials, komplikationsbehaftete Medikamenteninteraktionen zu produzieren, sind Antidepressiva präoperativ abzusetzen.
  - V. Medikamenteninteraktionen der Antidepressiva vollziehen sich lediglich auf der Ebene der Pharmakodynamik.
- a) Antworten I, II und III sind richtig.
  - b) Antworten I, III, IV und V sind richtig.
  - c) Antwort III ist falsch
  - d) Antworten I, II und IV sind richtig
  - e) Alle Antworten sind richtig.

### 6. Die Applikation eines kurzwirksamen NDMR nach initialer Verwendung eines lang wirksamen NDMR ist z. B. vor dem Ende einer abdominalchirurgischen Operation zur Hautnaht von Vorteil, weil sich die unterschiedlichen NDMR nicht in ihren Charakteristika beeinflussen.

- a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist korrekt.
- b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.



#### Wichtige Hinweise:

Geben Sie die Antworten bitte über das CME-Portal ein: <http://cme.springer.de>

Online-Einsendeschluss ist am 3.11.2003

Die Lösungen zu dieser Fortbildungseinheit erfahren Sie in der übernächsten Ausgabe an dieser Stelle.

Beachten Sie bitte, dass per Fax oder Brief eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.

Die Lösungen der Zertifizierten Fortbildung aus Ausgabe 07/2003 lauten:

**1e; 2a; 3a; 4d; 5a; 6c; 7b; 8a; 9d; 10a**

- c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- d) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.

#### 7. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist *nicht* richtig?

- a) Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Arzneimittels im Organismus.
- b) Der zeitliche Verlauf eines Medikamentes wird durch das Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination bestimmt.
- c) Die medikamentös bedingten Veränderungen können sowohl einen Teilbereich wie auch gleichzeitig mehrere Prozesse der Pharmakokinetik beeinflussen.
- d) Für den Anästhesisten von höchster Bedeutung sind Wechselwirkungen, die die Resorption der enteral verabreichten Prämedikation betreffen.
- e) Die häufigsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen betreffen das komplexe Enzymsystem der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme.

#### 8. Bitte überprüfen Sie folgende Aussagen auf ihre Korrektheit.

- I. Voraussetzung für die Ausscheidung eines Medikamentes ist in vielen Fällen die enzymatische Umwandlung.
  - II. Die Nieren sind am Metabolismus der Medikamente beteiligt.
  - III. Metabolite der Phase-I-Reaktion sind pharmakologisch meist unwirksam.
  - IV. Die metabolische Umwandlung kann auch zur Aktivierung toxischer Stoffwechselprodukte führen.
  - V. Mehr als 90% der Medikamentenoxidation ist auf die Isoenzyme CYP1A<sub>2</sub>, CYP2C<sub>9</sub>, CYP2C<sub>19</sub>, CYP2D<sub>6</sub>, CYP2E<sub>1</sub> und CYP3A<sub>4</sub> zurückzuführen.
- a) Antworten I, II und III sind falsch.
  - b) Nur Antworten I, II, III, und IV sind richtig.
  - c) Antwort V ist falsch.
  - d) Nur Antworten I, II und IV sind richtig.
  - e) Alle Antworten sind richtig.

#### 9. Die prophylaktische Gabe von Cimetidin bei allergischer Diathese kann zu einer unerwünschten und länger wirksamen Sedierung in Kombination mit Midazolam führen, weil Cimetidin kompetitiv an die Hämgruppe der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme bindet und so den Abbau zahlreicher Medikamente verhindert.

- a) Aussage 1 ist richtig, Aussage zwei ist richtig, die Verknüpfung ist korrekt.
- b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.

- c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- d) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.
- e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, die Verknüpfung ist inkorrekt.

#### 10. Welche Aussage ist falsch?

- a) Die Vorhersage und Vermeidbarkeit der Medikamenteninteraktionen ist trotz ihrer Komplexität und Vielfalt grundsätzlich möglich.
- b) Die Erhebung der Risikofaktoren und eine detaillierte Medikamentenanamnese legen den Grundstein für ein adäquates und patientenorientiertes Medikamentenregime.
- c) Ein abruptes Absetzen spezieller Pharmaka, die einen Patienten in Verbindung mit den gängigen Anästhetika gefährden können, ist grundsätzlich indiziert.
- d) Treten Arzneimittel infolge einer Interaktion über die Stoffwechsellzyeme miteinander in Wechselwirkung, muss sich das nicht immer in einer klinisch relevanten Reaktion niederschlagen.
- e) Entsprechend der Häufigkeit der verwendeten Arzneimittel bei einer medikamentösen Dauertherapie sollten Anästhesisten über ausreichende pharmakologische Kenntnisse zu Medikamenteninteraktionen mit Anästhetika verfügen.