

Anaesthesist 2004 · 53:291–303  
 DOI 10.1007/s00101-004-0651-y  
 Online publiziert: 18. Februar 2004  
 © Springer-Verlag 2004

**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 drei Fortbildungspunkte, 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](http://cme.springer.de)**

**C. Höhne · B. Donaubaue · U. Kaisers**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

# Opioide in der Anästhesie bei Leber- und Niereninsuffizienz

## Zusammenfassung

Die Pharmakokinetik der in Anästhesie und Intensivmedizin verwendeten Opioide ist bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion verändert. Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Piritramid unterliegen der hepatischen Metabolisierung, ihre extrahepatische Metabolisierung ist bei Leberfunktionsstörung bedeutsam. Nach Einzeldosen von Fentanyl und Sufentanil ist deren Pharmakokinetik bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen nicht verändert. Dagegen kann die kontinuierliche Gabe von Fentanyl zur Akkumulation und Wirkungsverlängerung bei Niereninsuffizienz führen. Alfentanil hat eine eingeschränkte Clearance und Elimination bei Lebererkrankung und sollte daher bei Leberinsuffizienz vermieden werden. Bei Nierenerkrankungen ist hingegen keine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich. Remifentanil kann bei Leber- und Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung verwendet werden. Die Clearance von Morphin ist bei schweren Lebererkrankungen deutlich reduziert, bei ausgeprägter Nierenfunktionsstörung kommt es zur Akkumulation der Metabolite. Es empfiehlt sich daher der Verzicht der Substanz bei Leber- und Niereninsuffizienz. Piritramid muss bei Leberinsuffizienz dosisangepasst werden.

## Schlüsselwörter

Fentanyl · Sufentanil · Alfentanil · Remifentanil · Morphin · Piritramid

## Opoids during anesthesia in liver and renal failure

### Abstract

The pharmacokinetics of opioids are impaired in patients with liver and renal failure. Fentanyl, sufentanil, and alfentanil are metabolized in the liver. The extrahepatic metabolism by renal enzymes is gaining more importance in patients with severe liver disease. Pharmacokinetic effects of single doses of fentanyl and sufentanil are not affected in liver and renal failure; however, continuous infusion of fentanyl may result in accumulation and prolonged opioid effects. Plasma clearance and elimination of alfentanil are reduced in patients with liver failure and its clinical use can therefore not be recommended. A reduction in alfentanil dosing is not necessary in patients with renal failure. Remifentanil is the opioid of choice in patients with liver and renal failure. The clearance of morphine is reduced in liver failure. In renal failure an accumulation of morphine metabolites has been demonstrated, and thus, application of morphine is not recommended in patients with liver and renal failure. A reduction in piritramide dosing is necessary in patients with liver failure.

### Keywords

Fentanyl · Sufentanil · Alfentanil · Remifentanil · Morphine · Piritramide

Opioide finden Anwendung bei balancierter Anästhesie, total intravenöser Anästhesie und in der postoperativen Schmerztherapie

Störungen der Leber- oder Nierenfunktion beeinflussen die Pharmakokinetik und sekundär die Pharmakodynamik der Opioide

#### ► Pathophysiologische Mechanismen

#### ► Anamnestische Angaben

#### ► Untersuchung

#### ► Bildgebende Verfahren

#### ► Labordaten

#### ► Hypoglykämien

#### ► Einschätzung des chirurgischen Risikos

Das perioperative Risiko der Patienten mit Leberinsuffizienz ist deutlich erhöht

Opioide gehören zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten in der Anästhesie. Sie finden Anwendung bei einer balancierten Anästhesie, einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) und in der postoperativen Schmerztherapie. Neben der hohen analgetischen Potenz haben Opioide auch antitussive, sedative und atemdepressorische Wirkungen. Die Kenntnis der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanzen ist erforderlich, um unter anderem eine unerwünschte atemdepressorische und sedierende Wirkung zu vermeiden. In **■ Tabelle 1** sind Faktoren dargestellt, welche die Wirkungsdauer der Opioide beeinflussen können.

Störungen der Leber- oder Nierenfunktion beeinflussen die Pharmakokinetik und sekundär die Pharmakodynamik der Opioide. Gegenstand dieser Übersicht ist daher die Darstellung der Effekte einer Leber- und Niereninsuffizienz auf die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der in der Anästhesie gebräuchlichen Opioide.

### Leberinsuffizienz

Es gibt zahlreiche Erkrankungen, die zu einer funktionellen Einschränkung der Leber führen. Zum einen können akute Erkrankungen, wie z. B. akut-virale, medikamentös oder toxininduzierte Hepatitiden einen parenchymalen Leberschaden hervorrufen und damit die Ursache für eine Funktionsbeeinträchtigung sein. Zum anderen nimmt die Inzidenz chronischer Lebererkrankungen wie der äthyltoxischen Leberzirrhose oder der chronischen Hepatitiden zu. Wichtige ► **pathophysiologische Mechanismen**, die in Folge von Lebererkrankungen eine veränderte Pharmakokinetik mit sich bringen, sind:

1. eine verringerte Enzymaktivität,
2. ein reduzierter Enzymgehalt mit verminderter intrinsischer Clearance,
3. intra- und extrahepatische Shuntverbindungen sowie
4. ein verminderter hepatischer Blutfluss.

Anästhesie und der chirurgische Eingriff können vorbestehende Leberfunktionsstörungen weiter verschlechtern.

### Diagnostik von Leberfunktionsstörungen

Für den Anästhesisten besteht eine Reihe von Möglichkeiten, eine Leberfunktionsstörung klinisch zu diagnostizieren.

- ► **Anamnestische Angaben** zu stattgehabten Hepatitiden sind ebenso hilfreich wie Hinweise auf Hämatemesis, Teerstuhl oder Alkoholabusus. Unspezifische Krankheitszeichen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Dyspepsie, Libidoverlust und Gewichtsverlust sind bei chronischen Lebererkrankungen häufig zu finden.
- Bei der klinischen ► **Untersuchung** des Patienten sollte auf Zeichen wie Ikterus, Hepatomegalie, Spider naevi, Palmarerythem, Lackzunge, Mundwinkelrhagaden, Bauchglatze und Caput medusae geachtet werden (Abb. 1).
- Die Diagnostik kann durch ► **bildgebende Verfahren** und aktuelle ► **Labordaten** vervollständigt werden. Aufgrund ihrer hohen funktionellen Reservekapazität können Erkrankungen der Leber allerdings erst in einem fortgeschrittenen Stadium im Routinelabor (Tabelle 2) sichtbar werden.

Bei Patienten mit schwerem akuten Leberversagen finden sich darüber hinaus häufig Phasen von ► **Hypoglykämien**, die Ausdruck einer inadäquaten Insulinaufnahme sowie einer gestörten hepatischen Glukoneogenese sind.

Die Beurteilung der Funktionsstörung bei Leberzirrhose und eine ► **Einschätzung des chirurgischen Risikos** erlaubt die Klassifikation nach Child und Pugh [11, 35] (**■ Tabelle 3**).

Das perioperative Risiko der Patienten mit Leberinsuffizienz ist deutlich erhöht [14]. Bei nichtleberchirurgischen Eingriffen determinieren Operationsdauer, Blutverlust sowie vorbestehende Begleiterkrankungen die erhöhte Morbidität und Mortalität, bei le-

Tabelle 1		Tabelle 2	
<b>Einflussfaktoren auf die Pharmakodynamik von Opioiden [3]</b>		<b>Laborchemische Untersuchungen zum Screening der Leberfunktion</b>	
Alter		<b>Laborparameter zur Bestimmung der Leberfunktion</b>	
Körpergewicht		Syntheseleistung: TPZ, Albumin	
Leberfunktion		Exkretorische Funktion: Bilirubin (unkonjugiert, konjugiert)	
Nierenfunktion		Leberzellschaden: ALAT/ASAT, LDH, AP, $\gamma$ GT	
Kardiopulmonaler Bypass			
Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes			
Tabelle 3			
<b>Einschätzung des chirurgischen Risikos bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation) [11, 35]. Fünf verschiedene Kriterien werden untersucht und entsprechenden Punktwerten zugeordnet. Die Summe der Punkte erlaubt eine Vorhersage des operativen Risikos</b>			
<i>Punkte</i>	1	2	3
<i>Messwert</i>			
Enzephalopathie	Keine	Gering	Ausgeprägt
Aszites	Nicht	Leicht	Mittelgradig
Bilirubin [mg/dl]	<2	2–3	>3
Albumin [g/dl]	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Quick [%]	>70	40–70	<40
INR	<1,7	1,7–2,3	>2,3
<i>Klassifikation</i>		<i>Chirurgisches Risiko</i>	
Child A	5–6 Punkte	5%	
Child B	7–9 Punkte	10%	
Child C	10–15 Punkte	50%	

berchirurgischen Eingriffen ist zusätzlich die Dauer des Pringle-Manövers von Bedeutung. Häufig findet sich bei Patienten mit Leberzirrhose eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit gesteigertem Herzzeitvolumen und erniedrigtem totalen peripheren Widerstand infolge einer systemischen Vasodilatation.

## Niereninsuffizienz

In der ►perioperativen Phase ist eine eingeschränkte Nierenfunktion nur schwer messbar. Sie stellt eine schwerwiegende Komplikation dar und ist mit einer ungünstigen Prognose behaftet. Neben dem eigentlichen Funktionsverlust der Niere ist auch das Risiko, lebensbedrohliche Komplikationen zu erleiden, wie z. B. eine Sepsis oder gastrointestinale Blutungen, erhöht. Die Mortalitätsrate infolge eines perioperativen akuten Nierenversagens bei Patienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen, hat sich in den letzten Jahrzehnten kaum verändert und beträgt 20–90% [2]. Darüber hinaus ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Häufigkeit, eine unerwünschte Medikamentenreaktion zu erleiden, 3fach gegenüber nierengesunden Menschen gesteigert [36].

Ein ►akutes Nierenversagen (ANV) kann hervorgerufen werden durch:

- Abnahme der Nierenperfusion, unter Umständen auch ohne zelluläre Schädigung,
- ischämische oder toxische Ereignisse am Tubulus,
- tubulointestinale Veränderungen durch Infektion oder zelluläres Ödem,
- Verlust der Filterfunktion des Glomerulums.

Demgegenüber ist die chronische Niereninsuffizienz durch die irreversible Abnahme des Glomerulumfiltrats bei progressivem Untergang von funktionsfähigem Nierengewebe

### ► Perioperative Phase

Die Mortalitätsrate beträgt 20–90%

### ► Akutes Nierenversagen

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch die irreversible Abnahme des Glomerulumfiltrats bei progressivem Untergang von funktionsfähigem Nierengewebe definiert



Abb. 1 ◀ **Klinischer Aspekt bei chronischer Leberinsuffizienz**

definiert, wie sie häufig bei der diabetischen Glomerulopathie oder chronischen Glomerulonephritiden auftritt.

### Diagnostik von Nierenfunktionsstörungen

Perioperativ ist es für den Anästhesisten relevant, die in **■ Tabelle 4** aufgeführten **► Risikofaktoren**, die mit einer erhöhten Inzidenz eines ANV einhergehen [40], zu identifizieren, um ggf. die klinische Situation vor einem elektiven Eingriff zu verbessern.

Die **► Kenntnis der präoperativen Nierenfunktion** ist für den Anästhesisten bedeutsam, da es bei einer Niereninsuffizienz zur Einschränkung der Metabolisierung und Eliminierung von Medikamenten, wie z. B. der Opioiden, kommen kann. Derzeit steht keine einfache, bettseitig bzw. klinisch anwendbare Messmethode zur Verfügung, die die Nierenfunktion adäquat zu evaluieren. Bei Verdacht auf eine präoperativ bestehende Nierenfunktionseinschränkung können die Bestimmung der Elektrolyte, des pH, des Harnstoffs und des Kreatinins im Plasma Hinweise liefern. Die Messung der **► Plasmakreatininkonzentration**, die sowohl den endogenen Muskelabbau und die Proteinzufuhr als auch die Urinausscheidung widerspiegelt, ist ein schnell verfügbarer Parameter, der eine quantitative Aussage zur glomerulären Funktion zulässt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der Messmethode ein Plasmakreatininwert von 1,3 mg/dl eine Varianz von 1,0–1,5 mg/dl bedeuten kann und dass erst eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate unter 30% zu einem Anstieg des Plasmakreatininwertes führt [29].

Die **► Untersuchungen des Urins** auf Proteine, spezifisches Gewicht, Osmolalität und pH-Wert können weitere Hinweise auf die Nierenfunktion liefern. Bestimmte **► Befundkonstellationen** lassen Rückschlüsse zu, wie z. B. eine Proteinurie auf einen ausgeprägten glomerulären Schaden hinweist. Eine mangelnde Säureausscheidung mit dem Urin in Kombination mit einem verminderten spezifischen Gewicht des Urins und mit einer metabolischen Azidose im Plasma lässt auf eine Niereninsuffizienz durch einen tubulären Schaden schließen.

Die **► Bestimmung der Kreatininclearance** (Gleichung 1 und 2) in Kombination mit der Freien Wasser Clearance (Gleichung 3) stellt ein recht genaues Verfahren dar, um ein beginnendes akutes Nierenversagen zu diagnostizieren. Die endogene Kreatininclearance kann bei sonst stabilen Patienten mit Hilfe der Gleichung 1 abgeschätzt werden. Zur genauen Bestimmung kann die Gleichung 2 verwendet werden, bei der die Messung der Kreatininkonzentration im Urin (Sammelurin über einen definierten Zeitraum) sowie im Plasma vorgenommen werden muss. Die Normwerte der Kreatininclearance betragen bei Frauen 85–125 ml/min und bei Männern 94–140 ml/min.

#### Gleichung 1

$$\text{Kreatininclearance} = (140 - \text{Alter}) \cdot \text{Körpergewicht} / 72 \cdot \text{Serumkreatinin}$$

$$\text{— Kreatininclearance} \cong \text{GFR}$$

► **Risikofaktoren**

► **Kenntnis der präoperativen Nierenfunktion**

► **Plasmakreatininkonzentration**

► **Untersuchung des Urins**

► **Befundkonstellationen**

► **Bestimmung der Kreatininclearance**

Tabelle 4

**Präoperative Risikofaktoren für die Entstehung eines perioperativen akuten Nierenversagens [40]**

Akut	Chronisch
Volumenmangel	Vorbestehende Nierenerkrankung
Aminoglykoside	Arterieller Hypertonus
Kontrastmittelexposition	Herzinsuffizienz
Nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika	Diabetes mellitus
Septischer Schock	Höheres Lebensalter

**Gleichung 2**

$$\text{GFR} = U_{\text{Krea}} \cdot UV / P_{\text{Krea}}$$

- GFR = glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
- $U_{\text{Krea}}$  = Kreatininkonzentration im Urin (mg/dl)
- UV = Urinvolumen (ml) pro Sammelzeit (min)
- $P_{\text{Krea}}$  = Plasmakreatininkonzentration (mg/dl)

Die ► **Freie Wasser Clearance** ist ein Maß für die Konzentrationsfähigkeit der Niere und beträgt bei Gesunden -25 bis -100 ml/h.

**Gleichung 3**

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = UV - (U_{\text{osm}} \cdot UV / P_{\text{osm}})$$

- $C_{\text{H}_2\text{O}}$  = Freie Wasser Clearance (ml)
- UV = Urinvolumen (ml) pro Sammelzeit (min)
- $U_{\text{osm}}$  = Urinosmolalität (mosm/l)
- $P_{\text{osm}}$  = Plasmaosmolalität (mosm/l)

**Pharmakologie der Opiode bei Leber- und Niereninsuffizienz****Leberinsuffizienz**

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist der perioperative Einsatz von Opioiden bei einer Leberinsuffizienz sinnvoll. Opiode beeinträchtigen nicht direkt den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und können eine Sympathikusaktivierung als Reaktion auf chirurgische Stimulation reduzieren [42].

Die ► **Metabolisierung der Opiode** erfolgt durch Biotransformation im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen. Dabei werden aktive, fettlösliche Medikamente in meist inaktive und wasserlösliche Substanzen umgewandelt, die dann über Niere oder Galle ausgeschieden werden. Die Transformation verläuft in folgenden Schritten:

## 1. Phase-I-Reaktion

Die Oxydation, Reduktion, Hydroxylierung oder Hydrolyse läuft über Katalysatoren wie Cytochrom-P450 (bei den hier vorgestellten Opioiden: CYP3A4), Alkoholdehydrogenase, Aldehyddehydrogenase, Monoaminoxidase und Peroxidasen.

## 2. Phase-II-Reaktion

Hier erfolgt die Bindung der meist inaktiven Substanzen an Sulfat, Acetat, Glukuronid, Glycin oder andere Moleküle. Die wasserlöslichen Metabolite werden dann über Niere oder Galle ausgeschieden.

► **Freie Wasser Clearance**

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist der perioperative Einsatz von Opioiden bei einer Leberinsuffizienz sinnvoll

► **Metabolisierung der Opiode**

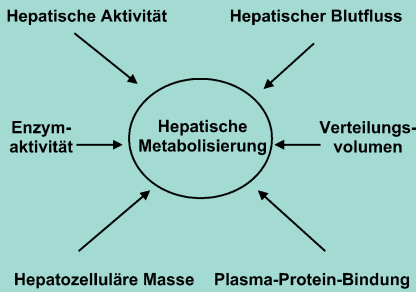


Abb. 2 ▲ Einflussfaktoren der hepatischen Metabolisierung von Opioiden

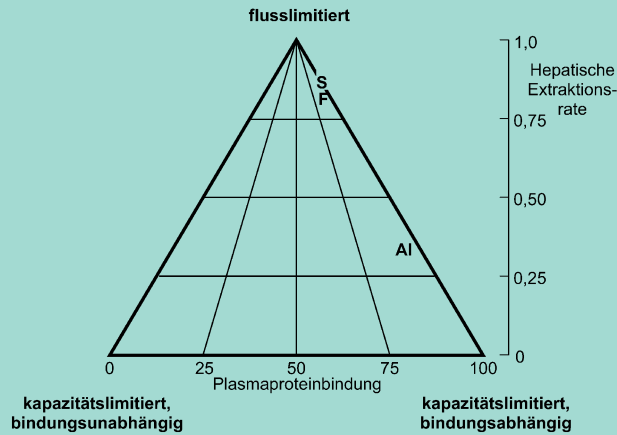


Abb. 3 ◀ Blaschke-Dreieck für Opiode: Klassifizierung hinsichtlich beeinträchtigter Leberfunktion. (AI Alfentanil, F Fentanyl, S Sufentanil) [5]

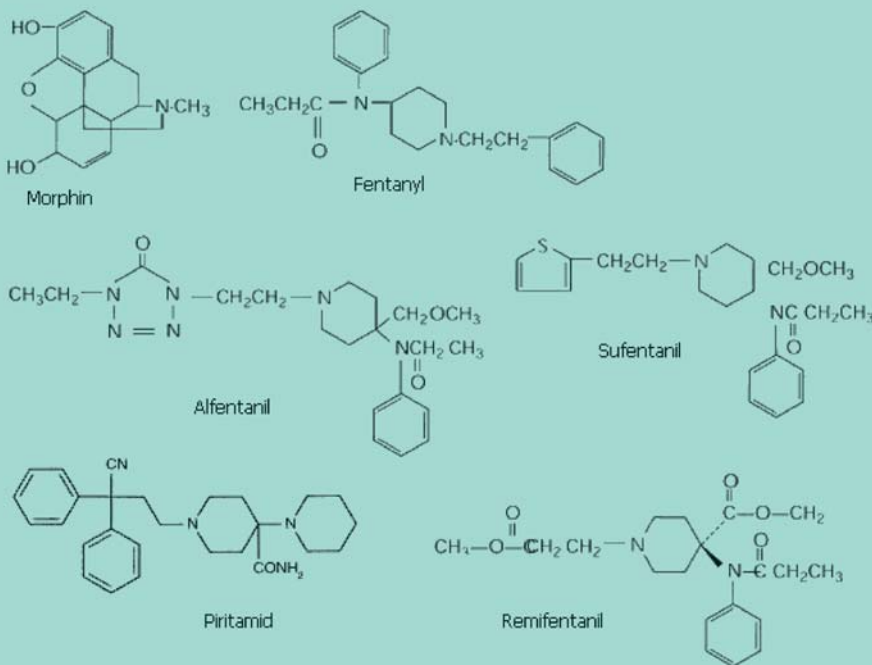


Abb. 4 ◀ Chemische Strukturformeln in der Anästhesie verwendeter Opiode [37]

### ► Kinetik 1. Ordnung

Durch die Metabolisierung über das Enzym CYP3A4 kann es in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten zu Interaktionen kommen

Die Metabolisierung der Opiode ist generell nicht durch die Dosis limitiert [31], ihre Pharmakokinetik folgt damit einer ► **Kinetik 1. Ordnung**. Es ist zu beachten, dass durch die systemische Wirkung der Medikamente (Reduktion des arteriellen Blutdrucks durch Verringerung der Sympathikusaktivität und des hepatischen Blutflusses) eine verlängerte Eliminationszeit resultieren kann.

Durch die Metabolisierung über das Enzym CYP3A4 kann es – auch bei Lebergesunden – in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten zu Interaktionen kommen. So ist beispielsweise bekannt, dass der H<sub>2</sub>-Antagonist Cimetidin oder der bei HIV-Infektion eingesetzte Proteinasehemmer Ritonavir Inhibitoren der CYP3A4 sind und daher die Eliminationszeit der Substanzen Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil verlängert sein kann. Auch Erythromycin und Propofol können die pharmakokinetischen Eigenschaften von Alfentanil durch Interaktion mit der CYP-450-abhängigen Elimination beeinflussen [25, 44]. Zudem kann es im Zusammenhang mit chirurgischen Interventionen und der damit verbundenen Inflammation zu einer Abnahme der Aktivität des CYP 3A4 kommen [21].

Die Leber stellt das zentrale Organ des Stoffwechsels der meisten Opiode dar. Ihre Pharmakokinetik wird dabei durch verschiedene Kriterien determiniert, die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie oder einer vorbestehenden Erkrankung der Leber ver-

ändert sein können (■ Abb. 2). Die in der Abbildung dargestellten Faktoren können ► **Hinweise zur Dosisanpassung** der Opioide geben. Eine genaue Vorhersage der Wirkung von Opioiden beim Vorliegen einer Lebererkrankung ist klinisch jedoch schwierig. Die Metabolisierungskapazität der Leber für Opioide ist bei schwerer chronischer Lebererkrankung beeinträchtigt [19]. Zudem wurde auf der Basis von Proteinbindung und Kinetik verschiedener Anästhetika eine Klassifizierung vorgenommen. Die hepatische Metabolisierung der Medikamente Fentanyl, Sufentanil und Morphin ist demnach vorrangig vom hepatischen Blutfluss, weniger von der metabolischen Kapazität der Leber abhängig. Die Wirkung von Alfentanil hingegen wird bestimmt durch die Kapazität des Enzymsystems und dem Ausmaß der Proteinbindung [5] (Modell ► „Blaschke Dreieck“) (■ Abb. 3).

## Niereninsuffizienz

Die meisten Pharmaka sind schwache Elektrolyte, im nicht ionisierten Zustand fettlöslich und werden damit von den Tubuluszellen der Niere reabsorbiert. Die Wirkungszeit ist abhängig von Umverteilung und Metabolisierung, nicht jedoch von der renalen Ausscheidung. Erst nach der Metabolisierung erfolgt die renale Elimination, bei der die wasserlöslichen polaren Metaboliten des Ausgangsmedikaments mit dem Urin ausgeschieden werden. Diese Abbauprodukte sind meist pharmakologisch inaktiv. Die Mehrzahl der in der Anästhesie verwendeten Medikamente fällt in diese Kategorie.

## Opioide

Der ► **Einfluss hepatischer und renaler Funktionseinschränkungen** auf die Pharmakokinetik von Opioiden ist intensiv untersucht worden. Die chemischen Strukturformeln der im Folgenden besprochenen Opioide sind in ■ Abb. 4, die pharmakokinetische Daten in ■ Tabelle 5 dargestellt. Die Angaben zur Pharmakokinetik weisen eine große Spannweite an Werten auf, da häufig nur kleine Patientenkollektive untersucht und unterschiedliche Dosierungen verabreicht wurden. Die ■ Tabelle 5 kann somit nur Hinweise zur Pharmakokinetik geben.

Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz finden sich in ■ Tabelle 6.

## Fentanyl

Fentanyl ist ein stark fettlösliches, potentes Narkotikum und Analgetikum, dessen Wirkung bei intravenöser Applikation bereits nach 2–4 min maximal ausgeprägt ist. Fentanyl wird zum großen Teil (85%) an Plasmaproteine gebunden.

Bei Passage der Leber wird Fentanyl in hohem Grad eliminiert (hepatische Extraktionsrate 0,8–1,0), sodass bereits rund 60% der Substanz bei der 1. Passage metabolisiert werden. In der Leber wird Fentanyl zu inaktiven Metaboliten [4-N-(N-propionylanilo)piperidine und 4-N-(N-hydroxypropionylanilo)piperidine] umgewandelt, die renal eliminiert werden. Die kurze Wirkdauer ist konzentrationsabhängig, sodass Repetitionsdosen zu höheren Plasmaspiegeln und konsekutiv zu einer längeren Wirkdauer führen [13]. Die entstehenden Metaboliten können akkumulieren, sind aber nach dem derzeitigen Stand der Forschung inaktiv und nicht toxisch [13].

An der Metabolisierung von Fentanyl ist hauptsächlich das Cytochrom P<sub>3</sub>A<sub>4</sub>-System beteiligt. Durch die ► **hohe hepatische Extraktionsrate** wird bei adäquatem hepatischen Blutfluss auch bei erniedrigter Enzymaktivität noch genügend Substanz abgebaut. Die Metabolisierung ist daher stark von der Leberdurchblutung abhängig. In einer Studie an acht Patienten mit geringgradiger Leberzirrhose konnte keine signifikante Änderung der Pharmakokinetik von Fentanyl bezüglich Halbwertszeit, Plasmaclearance und Verteilungsvolumen im Vergleich zu Kontrollpatienten festgestellt werden [22]. Bei einmaliger Bolusgabe ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Bei verminderter hepatozellulärer Funktion und reduziertem hepatischen Blutfluss wird jedoch für Repetitionsdosen und bei kontinuierlicher Infusion eine Dosisanpassung empfohlen.

### ► Hinweise zur Dosisanpassung

### ► „Blaschke Dreieck“

### ► Einfluss hepatischer und renaler Funktionseinschränkungen

### ► Hohe hepatische Extraktionsrate

Bei verminderter hepatozellulärer Funktion und reduziertem hepatischen Blutfluss wird für Repetitionsdosen und kontinuierliche Infusion eine Dosisanpassung empfohlen

Tabelle 5

**Pharmakokinetische Daten von Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil, Morphin und Piritramid bei Gesunden und bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion**

	HWZ (h)	V <sub>DSS</sub> [l/kg]	Clearance [ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ]
<i>Fentanyl i.v.</i>			
Normal [3]	2–4	3–5	10–20
Leberinsuffizienz [22]	5,1±1,2	4,3±6,5	11,3±1,6
Niereninsuffizienz [12]	6,4±3,4	3,1±2,0	7,5±5,1
<i>Sufentanil i.v.</i>			
Normal [3]	2–3	2,5–3	10–15
Leberinsuffizienz [10]	4,1±0,6	4,0±1,6	11±4,6
Niereninsuffizienz [39]	3,1±1,7	3,2±2,3	14,7±5,9
<i>Alfentanil i.v.</i>			
Normal [3]	1–2	0,4–1	4–9
Leberinsuffizienz [18]	3,7±2,1	0,35±0,2	1,6±1
Niereninsuffizienz [27]	1,51±0,37	0,37±0,08	3,47±0,16
<i>Remifentanil i.v.</i>			
Normal [24]	0,07±0,01	0,2±0,04	33,2±7,5
Leberinsuffizienz [15]	0,08±0,02	0,3±0,07	39,1±5,9
Niereninsuffizienz [24]	0,08±0,01	0,2±0,02	35,6±4,4
<i>Morphin i.v.</i>			
Normal [32]	1,7±0,8	3,3±1,1	28±4,5
Leberinsuffizienz [33]	2,2±1,3	2,3±1,3	16,5±4,9
Niereninsuffizienz [32]	2,0±0,4	1,9±0,3	13,9±2,6
<i>Piritramid i.v.</i>			
Normal [26]	4–6	4,7±0,7	6,4–8,9

Tabelle 6

**Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz [30]**

Medikament	Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz
Fentanyl	Günstig	Günstig (Bolus) Ungünstig (kontinuierlich)
Sufentanil	Günstig	Günstig
Alfentanil	Ungünstig	Günstig
Remifentanil	Günstig	Günstig
Morphin	Ungünstig	Ungünstig
Piritramid	Ungünstig	Günstig

Die Clearance von Fentanyl ist durch chronische Niereninsuffizienz nur minimal beeinträchtigt

Bei kontinuierlicher Infusion muss aufgrund der Akkumulation mit einer verlängerten Halbwertszeit gerechnet werden

Die Metabolisierung von Sufentanil erfolgt hauptsächlich in der Leber

Die Clearance von Fentanyl ist durch chronische Niereninsuffizienz nur minimal beeinträchtigt (u. a. [12]), obwohl die Abnahme der Plasmaproteinbindung den Anteil der freien Fraktion des Opioids verändern kann [13]. Diese Änderung der Pharmakokinetik ist offensichtlich klinisch von untergeordneter Bedeutung. Bei Bolusgabe ist keine Dosisreduktion notwendig. Bei kontinuierlicher Infusion muss hingegen aufgrund der erwähnten Akkumulation mit einer verlängerten Halbwertszeit gerechnet werden.

### Sufentanil

Sufentanil ist ein im Vergleich zu Fentanyl analgetisch 10fach potenteres Opioid und weist eine hohe hepatische Extraktionsrate auf (0,7–0,9). Sufentanil ist lipophiler als Fentanyl und besitzt wegen der hohen Plasmaproteinbindung (93%) ein kleineres Verteilungsvolumen. Die Metabolisierung von Sufentanil erfolgt hauptsächlich in der Le-



ber, nur ein kleiner Teil wird unverändert renal eliminiert. Die Biotransformation erfolgt durch N-Dealkylierung, oxidative Deethylierung, oxidative Demethylierung und aromatische Hydroxylierung [17]. Die Pharmakokinetik der Substanz ist gekennzeichnet durch eine kurze Anschlagszeit sowie einen raschen Anstieg der Konzentration im Plasma nach Bolusgabe. Darüber hinaus wird Sufentanil schnell eliminiert, nach einer Injektion von 3 µg/kg waren nach 30 min 98% der injizierten Menge nicht mehr im Plasma nachweisbar [7]. Die hohe hepatische Extraktionsrate des Sufentanil lässt eine veränderte Pharmakokinetik mit verlängerter Plasmaverweildauer des Medikaments bei Beeinträchtigung der Leberdurchblutung erwarten. In einer Untersuchung von Chauvin et al. konnte dies allerdings nicht bestätigt werden [10]. Die Autoren konnten in einer „matched-pair-Analyse“ darlegen, dass die Kinetik einer einmaligen Dosis von 3 µg/kg Sufentanil bei 12 Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Patienten nicht verändert war. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei erniedrigtem Serumalbumin oder einer Alkalose die Elimination von Sufentanil verlängert sein kann.

Die Pharmakokinetik von Sufentanil zeigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine große interindividuelle Variabilität. So wurde in einem Fallbericht eine verlängerte postoperative Atemdepression bei einem Patienten beschrieben [43], wohingegen größere Studien (u. a. [39]) keine Unterschiede der Plasmahalbwertszeit und des Verteilungsvolumens bei eingeschränkter Nierenfunktion nachweisen konnten. Eine Reduktion der Dosis von Sufentanil bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist deshalb nicht erforderlich.

### Alfentanil

Alfentanil ist im Vergleich zu Fentanyl ein weniger potentes Analgetikum und aufgrund des kleineren Verteilungsvolumens und der kürzeren Halbwertszeit (■ Tabelle 5) relativ kurz wirksam. Bei chirurgischen Patienten war 30 min nach Bolusgabe des Alfentanil bereits 90% der Substanz aus dem Plasma eliminiert [6]. Alfentanil zeichnet sich durch eine relativ **niedrige hepatische Extraktionsrate** aus (0,3–0,5). Ein hoher Anteil des Medikaments liegt im Plasma gebunden vor: Bei einem pH von 7,4 sind 90% an  $\alpha_1$ -Säureglykoprotein und 7% an Erythrozyten gebunden [28]. Die Elimination der Substanz erfolgt fast ausschließlich hepatisch. Alfentanil wird in den Hepatozyten enzymatisch unter Einbeziehung des CYP3A4 oxidativ dealkyliert und demethyliert. Lediglich 1% passiert unverändert die Nieren und wird über den Urin ausgeschieden [41].

Bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose war die Plasmaclearance nach Alfentanil-Bolusgabe von 50 µg/kg signifikant niedriger als bei gesunden Probanden [18]. Daneben waren die Eliminationshalbwertszeit und die freie Fraktion des Pharmakons im Plasma bei Leberzirrhose erhöht. Das Verteilungsvolumen dagegen blieb in beiden Gruppen gleich [18]. Aufgrund der relativ niedrigen hepatischen Extraktionsrate kann die veränderte Pharmakokinetik von Alfentanil Ausdruck einer gestörten Hepatozytenfunktion oder aber eines verminderten hepatischen Blutflusses sein. Gleichzeitig stellt die starke Eiweißbindung von Alfentanil einen limitierenden Faktor für die Aufnahme und hepatische Metabolisation dar. Die Proteinbindung und die Plasmaclearance sind bei Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose reduziert [18], sodass eine erhebliche Verlängerung der Wirkung von Alfentanil zu erwarten ist. Die Ergebnisse werden durch eine Studie unterstützt [8], in der Patienten mit äthyltoxischer, nichtäthyltoxischer Leberzirrhose sowie eine Kontrollgruppe bezüglich der Pharmakologie von Alfentanil verglichen wurden. Die Autoren fanden in beiden Zirrhosegruppen eine signifikant geringere Plasmaclearance als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war bei Patienten mit nichtalkoholtoxischer Zirrhose noch ausgeprägter. Darüber hinaus fand sich in beiden Zirrhosegruppen eine große interindividuelle Variabilität. Auf der Grundlage dieser Daten erscheint die Verwendung von Alfentanil bei unklarer bzw. beeinträchtigter hepatischer Metabolisierung nicht empfehlenswert.

Die inaktiven Metaboliten von Alfentanil werden renal ausgeschieden. Auch hier können Änderungen von Konzentration und Zusammensetzung der Plasmaproteine wie bei der chronischen Niereninsuffizienz zu erheblichen interindividuellen Schwankungen der Pharmakokinetik führen. Dies scheint klinisch jedoch wenig bedeutsam zu sein, sodass die Dosis von Alfentanil bei Niereninsuffizienz nicht angepasst werden muss [9].

Die Pharmakokinetik von Sufentanil zeigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine große interindividuelle Variabilität

Eine Reduktion der Dosis von Sufentanil bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich

#### ► Niedrige hepatische Extraktionsrate

Die Elimination erfolgt fast ausschließlich hepatisch

Die Verwendung von Alfentanil ist bei unklarer bzw. beeinträchtigter hepatischer Metabolisierung nicht empfehlenswert

Die Dosis von Alfentanil muss bei Niereninsuffizienz nicht angepasst werden

- ▶ **Esterstruktur**
- ▶ **Schnelle extrahepatische Hydrolysierung**

- ▶ **GI94219**
- ▶ **GI90291**

Eine Dosisanpassung bei Lebererkrankung scheint nicht erforderlich

Remifentanyl stellt ein sicheres Medikament bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dar

- ▶ **Mittelhohe hepatische Extraktionsrate**

Die Elimination von Morphin und seiner Metabolite ist stark von der renalen Clearance abhängig

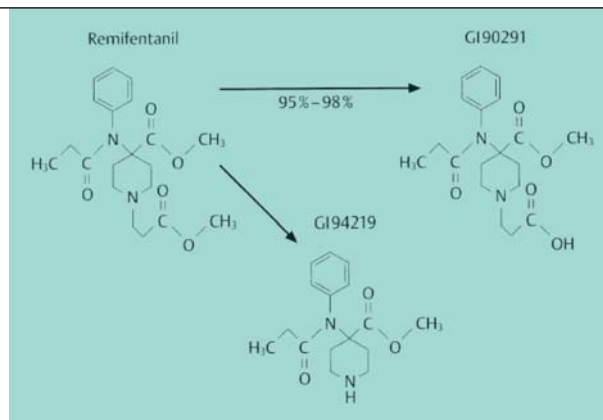


Abb. 5 ◀ **Strukturformel und Abbauweg von Remifentanyl [38]**

### Remifentanyl

Remifentanyl stellt ein weiteres Fentanylderivat dar, ist aber aufgrund seiner ▶ **Esterstruktur** einzigartig in der Gruppe der Phenylpiperidine. Durch die ▶ **schnelle extrahepatische Hydrolysierung** mittels unspezifischer Blut- und Gewebsesterasen ist Remifentanyl ein kurzwirksames Opioid. Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist gekennzeichnet durch ein kleines Verteilungsvolumen, eine rasche Verteilungsphase, eine hohe Plasmaclearance und eine extrem kurze Eliminationsphase [20]. Im Gegensatz zu den Anilino-piperidinen ist Remifentanyl weniger lipophil. Die enzymatische Spaltung des zu 70% proteingebundenen Esters ergibt als Metabolite die beiden Substanzen ▶ **GI94219** und ▶ **GI90291** (▣ **Abb.5**). Bei GI90291 handelt es sich um einen aktiven Metaboliten, der allerdings nur eine um 300- bis 1.000fach geringere Potenz als Remifentanyl aufweist [16] und zu über 98% unverändert renal ausgeschieden wird (HWZ 7–10 h). Darüber hinaus besteht über eine N-Dealkylierung ein Nebenabbauweg in der Leber zum inaktiven Metaboliten GI94219. Dershwitz et al. [15] konnten bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Remifentanyl unter diesen Bedingungen unverändert ist. Bei zwei unterschiedlichen subnarkotischen Dosen war die atemdepressive Wirkung bei Patienten mit Lebererkrankung stärker ausgeprägt als in einer Kontrollgruppe. Die Konzentration des aktiven Metaboliten GI90291 im Plasma in beiden Gruppen unterschied sich nicht. Denkbare Mechanismus der verstärkten Atemdepression bei Patienten mit Lebererkrankungen könnte eine Sensibilisierung gegenüber Opioiden durch eine „up-Regulation“ zentraler Rezeptoren sein [4]. Eine Dosisanpassung bei Lebererkrankung scheint allerdings nach derzeitigem Kenntnisstand nicht erforderlich.

Bei chronischer Niereninsuffizienz ändert sich die Pharmakokinetik von Remifentanyl nicht, auch wenn die Halbwertszeit seiner Metabolite gering verlängert ist [24]. Remifentanyl stellt damit ein sicheres Medikament bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dar.

### Morphin

Morphin besitzt eine ▶ **mittelhohe hepatische Extraktionsrate** (0,6–0,8) bei nur geringer Plasmaeiweißbindung von 15–30% [1]. Die Substanz ist hydrophil und zeigt ein substanziiell anderes Verteilungsmuster als Fentanyl. Die Metabolisierung verläuft rasch über eine Glukuronidierung (Phase-II-Reaktion) ohne oxidative Reaktion. Dabei wird ein Teil der Substanz – bei Gesunden rund 10%-extrahepatisch konjugiert.

In einer Untersuchung bei Patienten mit überwiegend alkoholtoxischer Leberzirrhose [33] konnte nachgewiesen werden, dass die Konjugation und Elimination von Morphin gegenüber einer Kontrollgruppe unverändert war. Im Gegensatz dazu zeigen andere Untersuchungen (u.a. [23]), dass der Metabolismus von Morphin bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose signifikant beeinträchtigt sein kann. So fanden sich eine Reduktion der Clearance sowie eine Verdopplung der Eliminationshalbwertszeit. Diese widersprüchlichen Ergebnisse resultieren wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung.

Die Elimination von Morphin und seiner Metabolite ist stark von der renalen Clearance abhängig. Zudem unterliegt die Pharmakokinetik des Morphins großen interin-

dividuellen Schwankungen. Beim Abbau von Morphin entstehen zwei wasserlösliche Hauptmetabolite: ► **Morphin-3-Glucuronid** (M<sub>3</sub>G) und ► **Morphin-6-Glucuronid** (M<sub>6</sub>G). M<sub>6</sub>G hat eine höhere analgetische Potenz als Morphin selbst, sein Metabolit M<sub>3</sub>G dagegen zeichnet sich durch eine antianalgetische Wirkung aus. Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigen nach Bolusgabe von Morphin eine reduzierte Plasmaclearance und ein reduziertes Verteilungsvolumen [32], beides wird durch ein funktionierendes Nierentransplantat normalisiert. Die Plasmahalbwertszeit bleibt bei Niereninsuffizienz interessanterweise unverändert, wohingegen es zu einer deutlichen Akkumulation von M<sub>3</sub>G und M<sub>6</sub>G [34] kommt. Inwiefern diese Metabolite zu einer verlängerten atemdepressorischen Wirkung führen, ist derzeit nicht geklärt.

Morphin kann aufgrund dieser Ergebnisse bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht empfohlen werden.

### Piritramid

Piritramid ist ein reiner  $\mu$ -Agonist, der in der Anästhesie und in der postoperativen Schmerztherapie häufig angewendet wird. Die analgetische Potenz ist vergleichbar mit der von Morphin. Piritramid besitzt das größte Verteilungsvolumen aller gebräuchlichen Opioide [26]. Die Wirkung setzt nach intravenöser Gabe schnell ein (2–4 min) und hält etwa 6 h an. Die kontextsensitive Halbwertszeit bei Infusion über 30 min beträgt etwa 3 h und ist damit um ein Vielfaches länger als bei Fentanyl oder Sufentanil.

Piritramid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert (Hydroxylierung und Glucuronidierung) und fast vollständig über Galle und Fäzes ausgeschieden. Eine Störung der Leberfunktion kann deshalb zu einer verminderten Clearance führen und macht eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Niereninsuffizienz kann Piritramid ohne Einschränkung angewendet werden, da nur etwa 5% über den Urin ausgeschieden werden.

### Zusammenfassung

Opioide gehören zu den wichtigsten Pharmaka in der Anästhesie. Durch Veränderung ihrer Pharmakokinetik bei Patienten mit gestörter Leber- und Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung notwendig werden (■ Tabelle 5).

Die Substanzen Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil unterliegen vorrangig einer hepatischen Metabolisierung. Wichtige pathophysiologische Mechanismen, die im Rahmen einer Lebererkrankung die Kinetik der Pharmaka verändern, sind:

1. eine verringerte Enzymaktivität,
2. ein reduzierter Enzymgehalt mit verminderter intrinsischer Clearance,
3. intra- und extrahepatische Shuntverbindungen sowie
4. ein verminderter hepatischer Blutfluss.

Bei eingeschränkter funktioneller Reserve der Leber kann demgegenüber die extrahepatische Metabolisierung durch Enzyme im Intestinum und in der Niere an Bedeutung gewinnen.

Bei Applikation von Einzeldosen ist die Pharmakokinetik von Fentanyl und Sufentanil bei Patienten mit Leberzirrhose oder Nierenfunktionsstörungen nicht signifikant verändert. Dabei sind beide Medikamente stark an Plasmaeiweiß gebunden, sodass bei Patienten mit Lebererkrankungen eine erhöhte freie Fraktion der Pharmaka vorliegt. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen kann eine repetitive oder kontinuierliche Gabe von Fentanyl zur Akkumulation und damit zur deutlichen Wirkungsverlängerung führen.

Alfentanil zeigt eine verringerte Clearance und eine verzögerte Elimination bei Patienten mit Lebererkrankung. Ein klinischer Einsatz sollte deshalb bei diesen Patienten vermieden werden. Bei Nierenkrankungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Remifentanil unterliegt einer organunabhängigen Metabolisierung und ist damit weitgehend unbeeinflusst von Funktionsstörungen der Leber und Niere. Daher kann Remifentanil bei diesen Erkrankungen ohne Dosisanpassung eingesetzt werden.

Obwohl für den Metabolismus von Morphin ein extrahepatischer Weg nachgewiesen werden konnte, ist die Gesamtclearance bei Vorliegen einer schweren Lebererkrankung deutlich redu-

- **Morphin-3-Glucuronid**
- **Morphin-6-Glucuronid**

Morphin kann bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht empfohlen werden

Piritramid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Eine Störung der Leberfunktion macht eine Dosisanpassung erforderlich, bei Niereninsuffizienz kann Piritramid ohne Einschränkung angewendet werden

ziert. Bei ausgeprägter Nierenfunktionsstörung kommt es zur Akkumulation der Metabolite. Es empfiehlt sich daher der Verzicht auf die Substanz. Die Metabolisierung von Piritramid ist von der Leberfunktion abhängig. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung erforderlich, bei Niereninsuffizienz dagegen nicht.

## Korrespondierender Autor

Prof. Dr. U. Kaisers

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
E-Mail: udo.kaisers@charite.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

- Aitkenhead AR, Vater M, Achola K et al. (1984) Pharmacokinetics of single-dose i.v. morphine in normal volunteers and patients with end-stage renal failure. *Br J Anaesth* 56:813–819
- Aronson S (2000) Renal function monitoring. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 5th edn. Churchill, Livingstone, pp 1296–1297
- Bailey PL, Egan TD, Stanley TH (2000) Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 5th edn. Churchill, Livingstone, pp 310–316
- Bergasa NV, Rothman RB, Mukerjee E et al. (2002) Up-regulation of central mu-opioid receptors in a model of hepatic encephalopathy: a potential mechanism for increased sensitivity to morphine in liver failure. *Life Sci* 22:1701–1708
- Blaschke TF (1977) Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet* 2:32–44
- Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1982) The pharmacokinetics of alfentanil (R39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology* 57:439–443
- Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL et al. (1984) The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology* 61:502–506
- Bower S, Sear JW, Roy RC, Carter RF (1992) Effects of different hepatic pathologies on disposition of alfentanil in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 68:462–465
- Chauvin M, Lebrault C, Levron JC, Duvaldestin P (1987) Pharmacokinetics of alfentanil in chronic renal failure. *Anesth Analg* 66:53–56
- Chauvin M, Ferrier C, Haberer JP et al. (1989) Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg* 68:1–4
- Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1:1–85
- Coral IM, Moore AR, Strunin L (1980) Plasma concentrations of fentanyl in normal surgical patients with severe renal failure. *Br J Anesth* 52:101–108
- Davis G, Kingswood C, Street M (1996) Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 31:410–422
- Del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B et al. (2003) Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg* 13 [epub ahead of print]
- Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE et al. (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 84:812–820
- Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al. (1993) The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79:881–892
- Fahmy NR (1984) Sufentanil: a review. In: Estafanous FG (ed) *Opioids in anesthesia*. Butterworth, Boston, pp 132–139
- Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, Haberer J et al. (1985) Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 62:480–484
- George J, Murray M, Byth K, Farrell GC (1995) Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 21:120–128
- Glass PS, Gan TJ, Howell S (1999) A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 89:57–14
- Haas CE, Kaufman DC, Jones CE et al. (2003) Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. *Crit Care Med* 31:1338–1346
- Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P (1982) Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 54:1267–1270
- Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A et al. (1990) The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 29:289–297
- Hoke JF, Shlugman D, Derschwitz M et al. (1997) Pharmacokinetics anesthesiologists, and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 87:533–541
- Janicki PK, James MF, Erskine WA (1992) Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth* 68:311–312
- Kietzmann D, Briede I, Bouillon T et al. (1996) Pharmacokinetics of piritramid after an intravenous bolus in surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:898–903
- Koehntop DE, Noormohamed SE, Fletcher CV (1994) Effects of long-term drugs on alfentanil clearance in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* 14:592–599
- Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG et al. (1992) Pharmacodynamics of alfentanil. The role of plasma protein binding. *Anesthesiology* 76:65–70
- Levey AS, Perrone RD, Madias NE (1988) Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 39:465–490
- Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I (2001) Opiode bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. WVG, Stuttgart, S 329–342
- Murphy MR, Hug CC Jr, McClain DA (1983) Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology* 59:537–540
- Osborn R, Joel S, Grebenik K et al. (1993) The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 54:158–167
- Patwardhan RV, Johnson RF, Hoyumpa A Jr et al. (1981) Normal metabolism of morphine in cirrhosis. *Gastroenterology* 81:1006–1011
- Pauli-Magnus C, Hofmann U, Mikus G et al. (1999) Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:903–909
- Pugh, RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60:646–649
- Roizen MF (2000) Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 5th edn. Churchill, Livingstone, pp 974–977
- Ross A, Glass P (1997) Atlas of anesthesia: scientific principles of anesthesia. Current medicine
- Scholz J, Steinfath M (2001) Analgetika. In: Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (Hrsg) *Anästhesiologie*, 1. Ausgabe. Thieme, Stuttgart New York, S 236
- Sear JW (1989) Sufentanil disposition in patients undergoing renal transplantation: influence of choice of kidney model. *Br J Anesth* 63:60–67
- Shusterman N, Strom BL, Murray TG et al. (1987) Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure: clinical epidemiology study. *Am J Med* 83:65–71
- Stanski DR, Hug CC Jr (1982) Alfentanil – a kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology* 57:435–438
- Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL (1985) Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anesth Analg* 64:577–584
- Wiggum DC, Cork RC, Weldon ST et al. (1985) Postoperative respiratory depression and elevated sufentanil levels in a patient with chronic renal failure. *Anesthesiology* 63:708–710
- Yun CH, Wood M, Wood AJ, Guengerich FP (1992) Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism: cytochrome P-450 3A4. An explanation of the variable elimination clearance. *Anesthesiology* 77:467–474

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

### 1. Für den perioperativen Einsatz von Opioiden bei Leberinsuffizienz trifft folgende Aussage nicht zu:

- Es besteht die erhöhte Gefahr einer Atemdepression.
- Der Gebrauch kann wegen günstiger Effekte sinnvoll sein.
- Die Metabolisierung der Opiode ist abhängig von der Leberfunktion.
- Die Dosis der Opiode sollte bei Leberinsuffizienz angepasst werden.
- Opiode können zum Lebersversagen führen.

### 2. Verschiedene Pharmaka führen aufgrund einer Interaktion am CYP3A4 zu einer verlängerten Wirkungsdauer von Opioiden. Welches nicht?

- Cimetidin.
- Propofol.
- Erythromycin.
- Clonidin.
- Ritonavir.

### 3. Welcher Parameter geht nicht in die Risikoklassifikation bei Vorliegen einer Leberzirrhose nach Child-Pugh ein?

- Albuminkonzentration im Serum.
- PTT.
- Quick-Wert.
- Bilirubin.
- Ausmaß des Aszites.

### 4. Welche drei Opiode können bei Leberinsuffizienz in normaler Dosierung gegeben werden?

- Fentanyl, Morphin und Remifentanyl.
- Fentanyl, Alfentanil und Remifentanyl.
- Alfentanil, Sufentanil und Remifentanyl.
- Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl.
- Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil.

### 5. Welches der genannten Opiode ist von der hepatischen Metabolisierung unabhängig?

- Remifentanyl.
- Morphin.
- Fentanyl.
- Sufentanil.
- Piritramid.

### 6. Wie hoch wird die perioperative Mortalitätsrate bei gleichzeitig bestehender akuter Niereninsuffizienz angegeben?

- 0,01%.
- 0,1%.
- 1%.
- >20%.
- 100%.

### 7. Welche der folgenden präoperativen Risikofaktoren sind nicht mit einer erhöhten Inzidenz eines postoperativen akuten Nierenversagens verbunden?

- Volumenmangel.
- Kontrastmittelgabe.
- Leberfunktionsstörung.
- Diabetes mellitus.
- Hohes Lebensalter.

### 8. Welcher der folgenden Laborparameter liefert keinen Hinweis auf die präoperativ bestehende Nierenfunktion?

- Plasma pH-Wert.
- Plasmakreatininkonzentration.
- Plasmaalbuminkonzentration.
- Plasmaelektrolyte.
- Plasmaharnstoffkonzentration.

### 9. Welches der folgenden Opiode muss bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis auch bei einmaliger Bolusgabe angepasst werden?

- Remifentanyl.
- Alfentanil.
- Sufentanil.
- Morphin.
- Fentanyl.



#### Wichtige Hinweise:

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

Online-Einsendeschluss ist am **10.05.2004**

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 **01/2004** lauten:

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

Stefan Priebe, Mike Slade (Hrsg.)

### Evidence in Mental Health Care

Brunner-Routledge 2002, 267 S., 11 Abb., 14 Tab., (ISBN 0-415-23692-4), 41.60 EUR

Der Begriff der Evidence-based Medicine bzw. Evidenz-basierten Medizin (EbM) – auch wenn diese Forschungsrichtungen aufgrund unterschiedlicher Konnotationen von englisch evidence (Beweis) und deutsch Evidenz (Beleg) nicht uneingeschränkt ineinander übergeführt werden können – ist binnen weniger Jahre zum Zauberwort im Widerstreit der Sachwalter steigender Gemeinkosten und abnehmender finanzieller Ressourcen unseres Gesundheitssystems avanciert. Gesundheitsökonomien und Politiker, Kostenträger und Patienten, Krankenhausgesellschaften, Selbstverwaltungsorgane und viele Ärzte in Forschung und Versorgung selbst erhoffen sich von der konkreten Umsetzung der Prinzipien von EbM eine Sicherung, wenn möglich sogar eine Aufstockung ihrer jeweiligen Budgetanteile. Diese Reduktion von EbM auf ihre Waffentauglichkeit im Kampf um die Befriedigung finanzieller Partikularinteressen hat dem Begriff und insbesondere dem dahinter stehenden Prinzip von Wissenserwerb und Wissensvermittlung schweren Schaden zugefügt; die gegenwärtig äußerst kritische Rezeption von EbM gerade in Deutschland – vor wenigen Monaten war von EbM im Deutschen Ärzteblatt als dem „Konkurs der ärztlichen Urteilskraft“ (Kienle et al., Dt. Ärzteblatt 100 (33) vom 15.08.2003, S. 2142–1246) die Rede – ist vor diesem Hintergrund als absehbare, kollektive Enttäuschung verständlich und letztendlich sogar wünschenswert.

Stefan Priebe, Mike Slade und ihr vorwiegend britisches Autorenteam haben mit der Publikation ihres englischsprachigen Sammelbandes „Evidence in Mental Health Care“ den Versuch unternommen, der mittlerweile eingetretenen Begriffsverwirrung durch eine Rückbesinnung auf die wissenschaftstheoretischen Grundlagen von EbM zu begegnen, um sich so die Möglichkeiten und Chancen dieses Bewertungsmaßstabes gerade für das psychiatrische Fachgebiet neu zu erschließen. Vorgezeichnet wird ihr Weg durch einige ebenso grundsätzliche wie praktisch relevante Fragen, die Anthony Clare vom Trinity College in Dublin in seinem Vorwort zum Selbstverständnis der Ärzte als Gesundheitsdienstleister aufwirft:

- Was sagen wir Gesundheitsdienstleister, was wir tun, was denken wir Gesundheitsdienstleister, was wir tun, und was tun wir Gesundheitsdienstleister wirklich?
- Warum tun wir Gesundheitsdienstleister, was wir tun, und an welcher Stelle sollten wir es tun?
- Bewirkt das, was wir Gesundheitsdienstleister tun, irgendeinen Unterschied in bezug auf das Wohlergehen unserer Patienten? Und wenn ja, worin besteht dieser Unterschied?
- Mit welchen Kriterien entscheiden wir Gesundheitsdienstleister über den jeweiligen Wert einzelner Evidenzformen für unser Handeln?

Konkret arbeiten die Verfasser diese Fragen und die hierdurch skizzierten Themen in vier Schritten durch. Zunächst werden die erkenntnistheoretischen Aspekte von EbM – auch in ihrem historischen Kontext – abgehandelt, anschließend werden wesentliche methodologische Fragestellungen insbesondere im Hinblick auf Interpretationsgrenzen und verfahrensimmanente Fallstricke diskutiert. Das dritte Oberkapitel wendet sich ausführlich und detailliert der Anwendung von EbM auf insgesamt vier Bereiche innerhalb der psychiatrischen Versorgung zu, nämlich der Psychopharmakotherapie, der Psychotherapie, gesondert hiervon der Psychoanalyse sowie schließlich der Sozialarbeit, einem bei uns hinsichtlich der Evaluation seiner einzelnen Verfahren noch sehr vernachlässigten Gebiet. Das letzte Kapitel behandelt Unterschiede in der Beurteilung der Wertigkeit von EbM aus Sicht der Patienten, die ja auch Kunden bzw. Verbraucher sind, aus Sicht der Sozialpolitik und aus Sicht der Forschung, um mit einer auf die Zukunftsperspektiven von EbM ausgerichteten Zusammenfassung der Herausgeber zu schließen.

Trotz der vielen Autoren, die hier zu Wort kommen, wirkt dieser Band aus einem Guss, ist bei aller Theoriebezogenheit in Terminologie und Darstellungsform stets erfrischend klar, eindeutig und praxisrelevant gehalten. Von besonderem Wert erscheint dem Rezensenten das zweite Kapitel zu methodologischen Aspekten von EbM, in dem neben dem derzeitigen Goldstandard der randomisierten, kontrollierten Studien (randomised controlled trials; RCT) und deren Aufarbeitung in systematischen Reviews und Metaanalysen auch

qualitativ orientierte Forschungsansätze einschließlich der Einzelfallstudien behandelt werden. Neben den epistemologischen Ausführungen zu Anfang des Sammelbandes sind es insbesondere diese anwendungs- und auswertungsbezogenen Ausführungen, die „Evidence in Mental Health Care“ in den Rang eines Grundlagenwerkes für dieses Wissensgebiet auch über die nahe Zukunft hinaus heben.

W. Schreiber (Mainkofen)

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)