

Arzneimittel-Interferenzen

Oswald Sonntag

KLINISCH-CHEMISCHES LABORBEFUND

Untersuchungsmaterial: SERUM

Patientenname:

Geburtsdatum: 10.10.50

Sex: M

Station:

Entnahmedatum: 25.11.83

Abnahmezeit: 07.00

Labornummer: 1234

Natrium	135	Referenzbereich:	132 - 142	mmol/l
Kalium	4,7		3 - 5	mmol/l
Chlorid	104		98 - 106	mmol/l
Calcium	2,35		2,2 - 2,6	mmol/l
Phosphat	1,12		0,83 - 1,67	mmol/l
Creatinin	250		bis 115	µmol/l
Harnstoff	6,3		3,3 - 6,7	mmol/l
Harnsäure	257		200 - 420	µmol/l
GGT	22		bis 18	U/l
ALT	17		bis 22	U/l
CK	2500		1900 - 3800	U/l
GGT	11		bis 28	U/l

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Arzneimittel-Interferenzen

Oswald Sonntag

2 Abbildungen, 6 Tabellen



Y084338



1985

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Dipl.-Ing. Oswald Sonntag
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Klinische Chemie
Konstanty-Gutschow-Straße 8
3000 Hannover 61

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind.

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Sonntag, Oswald:

Arzneimittel-Interferenzen / Oswald Sonntag. –
Stuttgart ; New York : Thieme, 1985.

© 1985 Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
D-7000 Stuttgart 30
Printed in Germany
Satz: Tutte Druckerei GmbH, Salzweg-Passau,
gesetzt auf Mono-Foto Lasercomp
Druck: Illig, Göppingen
ISBN: 3-13-667601-7

Diejenigen Bezeichnungen, die eingetragene Warenzeichen sind, wurden durch Hinzufügen eines ® kenntlich gemacht, jedoch nur insoweit, als den Verfassern das Bestehen eines Warenzeichenschutzes mitgeteilt worden ist. Aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für sie eingetragenen Warenzeichen kann nicht geschlossen werden, daß diese Bezeichnung ein freier Warenname ist, auch wenn der Vermerk ® nicht angebracht worden ist.

Im Text werden für Pharmaka ausschließlich Freinamen benutzt, die entsprechenden Handelspräparate sind in Fußnoten aufgeführt. Wenn eine Substanz unter ihrem Freinamen als Generikum im Handel ist, wird sie in der Fußnote nicht extra genannt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Arzneimittel-Interferenzen

Geleitwort

Die Störung von Analysen durch exogene (z. B. Medikamente) oder endogene (z. B. Metaboliten) Substanzen (*in vitro* Interferenzen) spielt nicht nur bei der Entwicklung und Prüfung neuer Verfahren eine wichtige Rolle, sondern wird auch in der täglichen Praxis bei bereits bewährten Methoden und Geräten immer wieder beobachtet.

Beide Fälle erfordern verschiedene experimentelle Ansätze und unterschiedliche Recherchen. Die letzteren waren bis jetzt besonders mühsam, da es bisher kein umfassendes Nachschlagewerk gab, das beiden Situationen gerecht wird. Diese Lücke wird nun durch das vorliegende Werk zum ersten Mal gefüllt.

Das Buch enthält eine Fülle von Informationen, die über Jahre zusammengetragen wurden. Die

Anfänge dieser Arbeit gehen auf gemeinsame Evaluationen von zahlreichen Analysenverfahren an der Medizinischen Hochschule Hannover zurück. Inzwischen hat sich Herr Sonntag weiter diesem Gebiet gewidmet und eine bisher einmalige Datensammlung zum Nachschlagen erstellt.

Möge dieses Buch all denen, die Interferenzen bei Analysenverfahren suchen oder aufklären, eine Erleichterung und wichtige Hilfe in der Praxis sein.

Prof. Dr. R. Haeckel
Direktor des Instituts
für Laboratoriumsmedizin
am Zentralkrankenhaus
in Bremen

Vorwort

Der Kliniker und der Labormediziner werden gelegentlich mit Labordaten konfrontiert, die nicht zum klinischen Gesamtbild des entsprechenden Patienten passen. Eine Reihe von Ursachen unterschiedlichen Ursprungs, wie Probenentnahmefehler und verabreichte Arzneimittel, aber auch Alter, Geschlecht und Ernährung des Patienten, können die Laborergebnisse verändern oder beeinflussen. Die Kenntnis dieser Ursachen ist zur Interpretation der Laborwerte von großer Bedeutung.

In den letzten Jahren hat die Fülle an Publikationen über Arzneimittelinterferenzen vielfach zu einer Verunsicherung über die Zuverlässigkeit von Labordaten geführt. Hierzu trägt vor allem die Sekundärliteratur bei, die in der Praxis am meisten zu Rate gezogen wird. Die oft in bestechend anschaulicher Weise gewonnenen Resultate bedürfen jedoch einer kritischen Bewertung, da über Kausalzusammenhänge, Praxisrelevanz und Verallgemeinerungsfähigkeit keine Angaben gemacht werden.

Im vorliegenden Buch wird im Gegensatz zu den in Fülle vorhandenen sekundären Kompilationen eine standardisierte, kritische Sichtung der vorhandenen Literatur nach bestimmten Kriterien vorgenommen.

Aus einer Vielzahl von Literaturstellen wurde das geschöpft, was für die Interpretation labor-diagnostischer Ergebnisse wichtig ist. Die Art der Darstellung soll auf engstem Raum möglichst viele Informationen über bisher vorliegende Erkenntnisse, sowie eine kritische, praxisorientierte Einschätzung derselben vermitteln und damit diagnostische und therapeutische Fehlschlüsse vermeiden helfen.

Im vorliegenden Rahmen dieser Darstellung, die den Erkenntnisstand bis 31.01.1984 vermitteln soll, war es notwendig, sich zunächst auf

häufig verwendete Arzneimittel, auf ausgewählte klinisch-chemische Routinemethoden und auf Angabe der entsprechenden Literaturstellen zu beschränken.

Das Buch besteht aus drei Teilen. Im einleitenden ersten Teil wird über die gesamte Problematik der Arzneimittelinterferenzen berichtet, wobei der Schwerpunkt auf *in vitro* Interferenzen liegt. Der zweite Teil beschreibt die bisher in der Literatur erwähnten *in vitro* Arzneimittelinterferenzen, sowie erstmals deren klinische Relevanz. Zur Komplettierung wird im dritten Teil eine umfangreiche Auflistung von Arzneimittelkonzentrationen in Humanserum bzw. Plasma gegeben. Damit der Leser ein möglichst vollständiges Nachschlagewerk erhält, sind auch *in vitro* Interferenzen von endogenen Substanzen zusätzlich mit aufgenommen worden. Der *in vitro* Einfluß von Arzneimitteln und endogenen Substanzen auf neueste Technologien, wie trägergebundene Reagenzien (Teststreifen, Trockenchemie) und ionenselektive Elektroden, wurde ebenfalls berücksichtigt. Publikationen aus dem englischsprachigen Raum finden Eingang in diesem Buch, deshalb sind auch Arzneimittel aufgeführt, die in der Bundesrepublik Deutschland nicht erhältlich sind. Soweit möglich wurde auf SI-Einheiten und für die Arzneimittel auf deren von der WHO empfohlenen Namen (INN) Rücksicht genommen.

Ich danke den Herren Professoren Appel (Karlsruhe), Keller (St. Gallen) und Wellhöner (Hannover) für ihre kritischen und unterstützenden Hilfen, Frau R.-M. Jakob für die unermüdliche Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskriptes, Herrn Dr. Heinrich und Frau H. Dreher vom Georg Thieme Verlag für deren hilfreiche Anleitungen und gute Zusammenarbeit. Hannover, April 1985

O. Sonntag

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1	6. Aktueller Nachtrag.....	9
1. Einführung in die Thematik	1	7. Literaturverzeichnis zu Teil I.....	10
2. Zur Problematik der vorhandenen Literatur	1		
2.1 Notwendigkeit der systematischen Bearbeitung	2	II. Tabellarische Auflistung von <i>in vitro</i> Arzneimittelinterferenzen	13
2.2 Erfahrungen bei der Auswertung von Literaturstellen	3	Geordnet nach Analyten	14
3. Zur Problematik von <i>in vitro</i> Versuchen	4	Geordnet nach Arzneimitteln.....	61
3.1 Vorschlag zur Durchführung von <i>in vitro</i> Versuchen	5	Geordnet nach endogenen und sonstigen Substanzen	97
3.2 Grenzen des <i>in vitro</i> Versuches.....	7		
4. Zur Problematik von <i>in vivo</i> Versuchen	7	III. Tabellarische Auflistung der therapeutischen, toxischen und letalen Arzneimittelkonzentrationen im menschlichen Serum bzw. Plasma	109
4.1 Vorschlag zur Durchführung von <i>in vivo</i> Versuchen	7		
4.2 Grenzen des <i>in vivo</i> Versuches	8	IV. Konzentrationen von exogenen und endogenen Substanzen	118
5. Mechanismen der Arzneimittelwechselwirkungen	8	Sachverzeichnis	120

I. Einleitung

1. Einführung in die Thematik

Die Qualität klinisch-chemischer Labordaten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Einer der Faktoren, der zu falsch negativen oder zu falsch positiven Befunden führen kann, ist der Einfluß von Arzneimitteln, ihren Metaboliten und von Hilfsstoffen der Arzneimittelszubereitungen. Interferenzen werden durch einen Probenbestandteil verursacht, der nicht mit dem Analyt identisch ist. Sie wirken auf die Bestimmung der Konzentration oder der katalytischen Aktivität dieses Analyten und führen somit zu Meßfehlern. Arzneimittelinterferenzen sind diejenigen Phänomene, bei denen ein unerwartetes Laborergebnis nicht auf systematische oder zufällige Laborfehler, Interaktionen oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln oder auf reale Zustandsänderungen des Patienten, sondern auf eine Beeinflussung der analytischen Methode durch ein Arzneimittel zurückzuführen ist¹⁻¹⁶.

Die Auswirkungen von Arzneimitteln auf Laborwerte können in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei man zwischen Einflußgröße und Störfaktor unterscheiden muß.

1. Einflußgrößen führen *in vivo* zu Veränderungen der klinisch-chemischen Kenngröße. Der Einfluß ist unabhängig von der Spezifität der Analysenmethode und ist auf den jeweiligen Patienten bezogen (z.B. die pharmakologische Wirkung eines Pharmakons auf einen bestimmten Analyten führt zu einer *in vivo* Arzneimittelinterferenz).
2. Faktoren, die nach der Entnahme des Untersuchungsmaterials (vom Patienten) das Ergebnis *in vitro* verändern, bezeichnet man als Störfaktoren. Diese werden unterteilt in:
 - a. Störfaktoren, die die Konzentration der zu messenden Kenngröße *in vitro* verändern (z.B. Erhöhung der Lactatdehydrogenase-Aktivität durch Hämolyse infolge einer falschen Entnahmetechnik).
 - b. Störfaktoren, die von der zu messenden Kenngröße verschieden sind (z. B. Störungen der Analytik durch Arzneimittel führt zu einer *in vitro* Arzneimittelinterferenz). Durch Verbesserung der Analytik können diese Störungen beseitigt werden.

Es ist daher wichtig, vor der Beurteilung der Interferenz zu wissen, welche Ursachen (Einflußgrößen oder Störfaktoren) zugrunde liegen. Denkbar ist auch das Zusammentreffen zweier Ursachen, das sowohl eine chemische Interferenz hervorrufen als auch eine pharmakologische Beeinflussung auf Körperfunktionen haben kann. Die pharmakologischen Wirkungen sind komplex und zum Teil nur unvollständig oder sogar völlig ungeklärt. Erste Schritte einer Auflistung dieser Art wurden bereits publiziert¹⁷⁻¹⁹.

Wird eine Arzneimittelinterferenz nicht aufgedeckt, kann das zu Fehldiagnosen führen. Als Konsequenz verfälschter Labordaten kann der Patient einer falschen Therapie unterzogen werden. Selbst Todesfälle in Folge einer falschen Therapie, deren Ursache in durch Interferenz verfälschten Labordaten lag, sind bekannt^{20,21}.

2. Zur Problematik der vor-handenen Literatur

Etwa seit Beginn der siebziger Jahre wird in der Literatur vermehrt vor der Interferenz durch Arzneimittel auf die Labordiagnostik gewarnt^{1, 17, 19, 22-32}. Der Höhepunkt der Untersuchungen zu diesem Thema liegt im anglo-amerikanischen Raum etwa um 1967 bis 1969, für den deutschsprachigen Raum zwischen 1972 und 1974. Insgesamt ist die Zahl der Publikationen zu dieser Thematik bis 1978 um mehr als 400% im Vergleich zu den bis 1960 erfaßten Arbeiten gestiegen. In der amerikanischen Fach-

zeitschrift „Clinical Chemistry“ wurde 1983 über 40 mal von Interferenzen berichtet.

Da der Umfang der einzelnen Mitteilungen so zugenommen hat, ist es verständlich, wenn zahlreiche Übersichten in der Absicht publiziert wurden, den praktisch tätigen Arzt über diese Thematik möglichst rasch zu informieren. Bei einschlägigen Tabellen, Kompendien und Auflistungen, zum Teil mit Computerunterstützung, ist eine erhebliche Vereinfachung der Problematik kaum vermeidbar. Es wurden überwiegend Labormethoden und Arzneimittelgruppen zusammengestellt, und die jeweils möglichen Beeinflussungen tabellarisch dargeboten, ggf. auch die Richtung der Störung mit wenigen Zeichen (z. B. +, -, ↑, ↓) symbolisiert^{1,19,23,24,26-28,30,32-35}. Dabei wird im allgemeinen weder zwischen den methodischen Varianten klinisch-chemischer Bestimmungsmethoden noch zwischen den einzelnen Arzneimitteln einer Gruppe hinreichend unterschieden. Die Angaben der Literaturstellen sind inkorrekt oder unvollständig¹⁹.

Die in einigen Publikationen^{17-19,27,28,31} in dieser Richtung unternommenen Ansätze sind verdienstvoll, erfassen jedoch noch eine zu geringe Palette an Labormethoden, berücksichtigen ungenügend die klinischen Verhältnisse und stützen sich noch auf eine zu geringe Anzahl ausgewerteter Originalarbeiten.

Hinzu kommt die inkorrekte Namensnennung der Arzneimittel. Die Angabe von Handelsnamen erschwert bei Überprüfungen die Einordnung in die richtige Arzneimittelgruppe. Die Konzentrationen der Arzneimittel sind in den unterschiedlichsten Einheiten (z. B. $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, $\text{nmol} \cdot \text{l}^{-1}$, molar, $\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$, $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$, $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$, Tabletten, Tropfen $\cdot \text{l}^{-1}$, $\text{ml} \cdot 5 \text{l}^{-1}$, $\text{g} \cdot 5 \text{l}^{-1}$ etc.) angegeben. Eine Vereinheitlichung wie die Angabe $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$ wäre wünschenswert; es hat doch nicht jeder Leser ein Nachschlagewerk über Arzneimittel zur Hand, in dem pharmakokinetische Daten und Molmasse beschrieben sind.

In den Ansätzen systematischer experimenteller Untersuchungen³⁴⁻³⁶ muß zumeist die fehlende Berücksichtigung praxisrelevanter Aspekte und einer adäquaten statistischen Sicherung bemängelt werden. Insbesondere gilt, daß noch keine komplexe kritische Auswertung der Originalliteratur, verbunden mit gezielten, systemati-

schen *in vitro* – bzw. *in vivo* Untersuchungen vorliegt. Die vorhandene Sekundärliteratur überfordert in ihrer Aussage die herangezogene Originalliteratur. Die Aussage: „44 untersuchte Arzneimittel stören nicht“, reicht bei weitem nicht aus. Diese Art der Interferenzangabe findet sich häufig in Firmenprospekten, Methodenkurzbeschreibungen oder ähnlichem. Für den behandelnden Arzt sind diese Informationen wertlos.

Zur Verunsicherung des praktisch tätigen Arztes tragen die unkritischen Verallgemeinerungen der Übersichten bei. Die Wirkungsmechanismen der Arzneimittel müssen entsprechend berücksichtigt werden. Beispielsweise sind in Übersichten^{28,31} Beeinflussungen von Sulfonamiden aufgelistet, die in der Originalliteratur tatsächlich nur bei zwei heute kaum noch gebräuchlichen Derivaten in geringem Umfang beschrieben worden sind³⁷.

Werden derartige Orientierungshilfen häufig benutzt, kann der Eindruck entstehen, daß sämtliche *in vitro* Arzneimittelinterferenzen untersucht sind. Somit erscheint die Interpretation klinisch-chemischer Labordaten problematisch, sobald sich der Patient einer Arzneimitteltherapie unterzieht.

2.1. Notwendigkeit der systematischen Bearbeitung

Die Notwendigkeit einer systematischen Bearbeitung der bisher publizierten Daten zu *in vitro* Arzneimittelinterferenzen ergibt sich aus einer Reihe von Gründen.

- Bei der Prüfung von Arzneimitteln zur Anwendung in der Humanmedizin werden Untersuchungen zur Beeinflussung klinisch-chemischer Laborwerte gefordert.
- Abbau der Verunsicherung des Arztes gegen Ergebnisse der Laboratoriumsdiagnostik.
- Durch die systematischen Untersuchungen können aus sicher erfaßten intendierten Wirkungen von Arzneimitteln pharmakotherapeutische Nutzenanwendungen erkennbar werden. Im Falle von Intoxikationen könnten sich gegebenenfalls Hinweise auf Prognose und einzuschaltende Therapie ergeben.
- Erkenntnislücken müssen durch eine systematische Auswertung der vorhandenen Ori-

ginalliteratur unter vorgegebenen Kriterien aufgedeckt und durch geeignete Interferenzstudien geschlossen werden.

- Nur gesicherte Beispiele sollten in Standardwerke der medizinischen Aus- und Weiterbildung eingehen, sowie bei Konsultationen herangezogen werden.

2.2. Erfahrungen bei der Auswertung von Literaturstellen

Bei der Auswertung des vorliegenden Schrifttums und einzelner unkoordinierter experimenteller Ergänzungen können die genannten Forderungen nicht hinreichend realisiert werden. Es ist daher erforderlich, eine kritische Sichtung der Originalliteratur nach folgenden Gesichtspunkten vorzunehmen.

Vergleichbarkeit der Aussagen

Die kritische Sichtung der *Originalliteratur* zeigt, daß kaum zwei Arbeiten unmittelbar miteinander vergleichbar sind, obwohl sie scheinbar zum gleichen Ergebnis kommen.

Die *Sekundärliteratur* vermittelt dagegen oft den Eindruck, daß praxiswichtige Ergebnisse und Warnungen durch zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen gesichert und einheitlich zu begründen sind. Dieser irrtümliche Eindruck wird leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß von einem Arzneimittel nicht auf die gesamte Gruppe, von einem *in vitro*- oder Tierversuch nicht auf die Verhältnisse beim Patienten geschlossen werden kann.

Praxisrelevanz bei der Arzneimittelauswahl

Unter diesem Gesichtspunkt sind z. B. von 57 behaupteten Beeinflussungen^{18,23,27,28,30} der Bestimmung der alkalischen Phosphatase nur die Präparate Carbamazepin und Phenytoin wirklich praxisbedeutsam¹⁷.

Therapeutische Arzneimittelkonzentrationen

Wie ein Vergleich von aus der Literatur^{38–40} bekannten Arzneimittelkonzentrationen und die Diskussion⁴¹ zu dieser Problematik zeigen, sind bei therapeutischen Dosen im allgemeinen Blutspiegel zu finden, die bei weitem unterhalb

der für die Interferenzstudien verwendeten Konzentrationen liegen. Es können demnach keine praxisrelevanten Ergebnisse erwartet werden, wenn *in vitro* oder *in vivo* Extrem Dosen verwendet werden. So ist bei Kenntnis der pharmakokinetischen Besonderheiten des Vitamin C^{42,43} die Verwendung überhöhter Konzentrationen³⁶, wie beispielsweise $2000 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$, von vornherein als praxisirrelevant zu betrachten. Die in der Literatur häufig im Rahmen des sogenannten „infantile salicylism“ beschriebenen Laborwertänderungen sind oft durch extremtherapeutische Dosierungen zu begründen. Solche Fehldeutungen sind retro- und prospektiv vermeidbar, wenn man Empfehlungen zur Auswahl eines Sortiments von Arzneimitteln befolgt, deren therapeutische und toxische Blutkonzentration bekannt sind^{44,45}.

Aktualität der Methoden

Ein Teil der Interferenzen wurde für Methoden beschrieben, die nicht mehr aktuell sind. Es lassen sich z. B. die beobachteten Beeinflussungen der Blutzuckerbestimmung mit der Reduktionsmethode⁴⁶ nicht ohne weiteres auf die Modifikation derselben Methode an einem vollmechanisierten Analysengerät⁴⁷ übertragen. Die Tendenz zur enzymatischen Analyse schränkt die Gefahr methodischer Interferenzen stark ein. Die Entwicklung der Trockenchemie^{48,49} zeigt hingegen neue Probleme der Interferenzen auf^{50,51}. Dabei ist beispielsweise die Konzentration an Pharmaka im Vergleich zur Naßanalyse im Testansatz um den Faktor 10 bis 100 höher, was zwar einen Gewinn an Empfindlichkeit, aber einen Verlust an Sicherheit bringt.

Kritik an durchgeführten Interferenzstudien

Bei *in vitro* Untersuchungen müssen berücksichtigt werden:

- analytische Spezifität
- analytische Sensitivität
- Arzneimittel-Eiweißbindung
- Einfluß von Reinsubstanz, Metaboliten und Adjuvantien
- Löslichkeitsverhältnisse
- Verdünnungseffekte
- Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Werden zum Beispiel Arzneimittel ohne Berücksichtigung der Löslichkeit in hoher Konzentration relativ geringen Serummengen zugesetzt, so

können zum Teil Suspensionen und keine Lösungen entstehen³⁴. Suspensionen aber sind für die Untersuchungen der *in vitro* Beeinflussungen ungeeignet, weil sich reproduzierbare Konzentrationen und Reaktionen nicht herstellen lassen.

Überschneidung von Interferenzen und Interaktionen

Ein Kausalzusammenhang ist nicht immer ausreichend gesichert auszuschließen. (Interaktion ist die Beeinflussung eines Arzneimittels auf die Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination eines anderen Pharmakons. Desgleichen können bei zwei Arzneimitteln aber auch additive bzw. synergistische oder antagonistische pharmakologische Wirkungen auftreten).

Eine Arzneimittelmonotherapie wird erfahrungsgemäß relativ selten angewandt. Demzufolge läßt sich ohne spezielle Untersuchungen (z. B. Auslaß- und Reexpositionenversuche oder immunologische Nachweismethoden), insbesondere in Fällen weiterer zusätzlicher Medikation, nur schwer ein Kausalzusammenhang zwischen der beobachteten Störung und dem als Ursache vermuteten Arzneimittel herstellen. Das zeigen u. a. Arbeiten⁵² und Untersuchungen zum Phenacetinabusus mit Einschränkung der Nierenfunktion⁵³.

Verallgemeinerungsfähigkeit

Eine Verallgemeinerung wird zu oft vorgenommen. So tritt beispielsweise die durch klinisch-chemische Untersuchungen beobachtete Hepatotoxizität bei Verabreichung von Tetracyclinen nur dann in Erscheinung, wenn diese in extremen therapeutischen Dosen parenteral bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden⁵⁴⁻⁵⁸. Untersuchungen zur Beeinflussung von Laborergebnissen durch perorale Contraceptiva zeigen, daß von einem speziellen peroralen Contraceptivum eine Verallgemeinerung auf alle Präparate oder alle Probanden nicht vertretbar ist. Die Untersuchungsbedingungen sollten Praxisähnlichkeit haben. Die daraus gewonnenen Resultate sind den Extremstandardisierungen, die nicht verallgemeinert werden können, vorzuziehen. Die in diesem Sinn nicht ausschaltbaren Variablen müssen randomisiert werden⁵⁹.

Mathematisch-statistische Sicherung

Der häufig benutzte gepaarte oder ungepaarte *t*-Test kann nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn eine Normalverteilung vorhanden und wenn das Kollektiv homogen ist. Zur Einschätzung der gesicherten Differenz kann mit der Grenzwerthypothese eine Ergänzung herangezogen werden⁶⁰. Andernfalls empfiehlt sich ein nichtparametrischer Test.

3. Zur Problematik von *in vitro* Versuchen

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von internationalen und nationalen⁶¹⁻⁶³ Empfehlungen zur Durchführung von Methoden-Evaluationen erarbeitet. Ein Teil der Empfehlungen umfaßt die Prüfung von möglichen Beeinflussungen durch endogene und exogene Substanzen. Wie aber die Interferenzstudien mit exogenen Komponenten durchgeführt werden sollen ist nicht festgelegt worden.

Für Evaluationen neuer Methoden werden etwa 50 bis 100 verschiedene Patientenserum eingesetzt^{61,64,65}. Es ist unwahrscheinlich, mit diesem Probenkollektiv sämtliche relevanten Arzneimittelinterferenzen zu entdecken. Deshalb führte man zusätzlich eine Interferenzstudie mit verschiedenen exogenen Substanzen durch. Der klinische Chemiker wird seine systematischen Untersuchungen mit *in vitro* Versuchen beginnen, weil er dieses Material zur Verfügung hat. So wurden 40 verschiedene Arzneimittel, die die wichtigsten Arzneimittelgruppen repräsentieren und einige Antikoagulantien (zur Plasmagewinnung) eingesetzt⁶⁶. Die Reinsubstanz des Pharmakons wurde einem Serumpool zugesetzt. Die Menge des Arzneimittels, das zugesetzt wurde, wählte man nach dessen maximaler Tagesdosis pro 5 l Serum. Den 95% Referenzbereich (Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen) bestimmte man aus 20 Messungen vom Serumpool der ohne Arzneimittelzusatz war.

Dieses Vorgehen schien sinnvoll zu sein. Es hat in verschiedenen Evaluationen^{65,67,68} Eingang gefunden. Die verwendeten Konzentrationen waren jedoch zum Teil wesentlich höher als der therapeutische Bereich und überschritten gelegentlich den letalen Bereich. Infolgedessen wurden Interferenzen festgestellt, die nach genauer

Untersuchung keine klinische Relevanz haben^{50,51}.

In letzter Zeit wurden verschiedene tabellarische Auflistungen publiziert, in denen die therapeutische, toxische und letale Konzentration diverser Arzneimittel angegeben sind³⁸⁻⁴⁰. Aus diesen Tabellen läßt sich ein Faktor 5 berechnen, der das Verhältnis von letaler zu therapeutischer Konzentration wiedergibt⁴⁴. Bei Arzneimitteln, von denen lediglich die therapeutischen Konzentrationen bekannt waren, empfahl man mit dem Faktor 5 zu multiplizieren, um deren theoretische letale Konzentration zu erhalten⁴⁴. Da dieses Vorgehen aber wegen der individuellen Unterschiede zwischen therapeutischer und letaler Konzentration von Arzneimittel zu Arzneimittel inkorrekt ist, ist von einer generellen Anwendung abzuraten.

Für die Evaluation neuer Methoden wurde eine Tabelle mit 55 verschiedenen Arzneimitteln aufgelistet⁴⁴. Die Liste ist nicht komplett, enthält aber alle wichtigen Pharmaka-Gruppen. Vor unkritischem Verwenden dieser Tabelle sei gewarnt, da die Konzentrationen meist oberhalb des therapeutischen Bereiches liegen. Die Auflistung soll zeigen, bis zu welchen Konzentrationen es überhaupt noch sinnvoll erscheint, Interferenzen zu prüfen. Wird mit den angegebenen Konzentrationen eine Interferenz gefunden, so ist zu prüfen, ob sich eine Bestätigung auch im therapeutischen Bereich des entsprechenden Arzneimittels findet; erst dann sollte von einer relevanten Interferenz gesprochen werden.

Typisch für die ungezielte *in vitro* Untersuchung zu dieser Problematik ist eine Arbeit über die Beeinflussung klinisch-chemischer Untersuchungsergebnisse des Autoanalyzers SMA 12/60 durch Pharmaka³⁴. Untersucht wurde der Einfluß von über 170 willkürlich ausgewählten Arzneimitteln ohne Bezug auf deren Löslichkeit, therapeutisch relevante Konzentration, den Einfluß von Adjuvantien und ohne die Befunde zu sichern. Damit sind nahezu alle bei dieser Fragestellung möglichen Fehler begangen worden⁴¹. Auch andere vorgelegte Arbeiten^{35,69,70} lassen in dieser Hinsicht Wünsche offen. Besonders kritikwürdig erscheint die Arbeit³⁶, die die in einem EG-Expertenkomitee durchgeführten Experimente über Ascorbinsäure beschreibt. Ein Grundsatzprogramm, welches das allgemein anzuwendende Vorgehen für diese Fragestellung festlegen soll, wird zwar

angegeben, die Charakterisierung des Untersuchungsgutes mit Chargennummer, Gehalt, Firma etc. erfolgt aber in den eigenen Untersuchungen nicht. Die verwendeten Konzentrationen bis $2000 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ Ascorbinsäure entsprechen nicht *in vivo* erreichbaren Konzentrationen. Es sind in den Abbildungen keine Darstellungen der Streuung und anderer zur Sicherung wichtiger Angaben enthalten.

3.1. Vorschlag zur Durchführung von *in vitro* Versuchen

Von Spendern, die mindestens seit 6 Wochen keine Arzneimittel zu sich genommen haben, wird Blut entnommen. Bei der Blutentnahme ist eine Hämolyse zu vermeiden. Nach der Zentrifugation werden die Proben selektiert, da sich für die Interferenzstudie nur klares, normalgefärbtes Serum eignet. Proben, die in erhöhten Konzentrationen Serumchromogene enthalten, können allein durch deren Färbung zu Interferenzen führen. Die klaren Seren werden anschließend gepoolt, wobei die Gesamtmenge abhängig ist von der Anzahl der zu prüfenden Arzneimittel und vom benötigten Probevolumen für die analytische Bestimmung. Die einzusetzenden Arzneimittelmengen sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Reinsubstanz des Arzneimittels oder der Metaboliten wird direkt zu 10 bzw. 100 ml Portionen des homogenen Serumpools gegeben. Arzneimittel oder Substanzen, die sich im Serum nicht lösen, sollten in einem separaten Versuch eingesetzt werden, bei dem ein Lösungsmittel verwendet wird. Dieses Lösungsmittel kann aber seinerseits auch zu einer Interferenz führen. Deshalb muß in einem Vorversuch geklärt werden, ob es für die zu prüfende Methode interferenzfrei ist.

Alle vorbereiteten Portionen müssen unverzüglich in einer Serie hintereinander gemessen werden, wobei substanzfreies Serum aus dem gleichen Pool als Kontrolle einzusetzen ist. Die Kontrolle sollte sich jeweils am Anfang, in jeder 5. Position, sowie am Ende der Serie befinden. Aus den gesamten Kontrollproben wird ein 99,7%-Referenzbereich (Mittelwert ± 3 Standardabweichungen) berechnet. Die Richtlinien der Qualitätskontrolle sind einzuhalten. Eventuelle Drift-Effekte müssen berücksichtigt werden. Alle Werte der mit Arzneimittel versetzten Probe, die sich außerhalb des Referenzbereiches

befinden, sind in zwei weiteren Versuchen zu überprüfen.

- 1. *in vitro*: durch Zugabe unterschiedlicher Mengen des betreffenden Arzneimittels,
- 2. *in vivo*: durch Verabreichung des Arzneimittels (s.: Zur Problematik von *in vivo* Versuchen).

Entsprechend des Vorversuches wird das interferierende Arzneimittel einem Aliquot des Serumpools zugesetzt. Die Menge des Pharma-

kons sollte in Stufen von 10 bis 100% der maximalen Serumkonzentration variieren. Die gewonnenen Ergebnisse werden graphisch dargestellt (Abb. 1).

Eine Interferenz ist dann als signifikant zu bezeichnen, wenn die Auswertung der Meßergebnisse in der Graphik eine Regressionslinie zeigt, die den Referenzbereich unter- bzw. überschreitet, wobei der Trend über den Bereich weitergehen sollte.

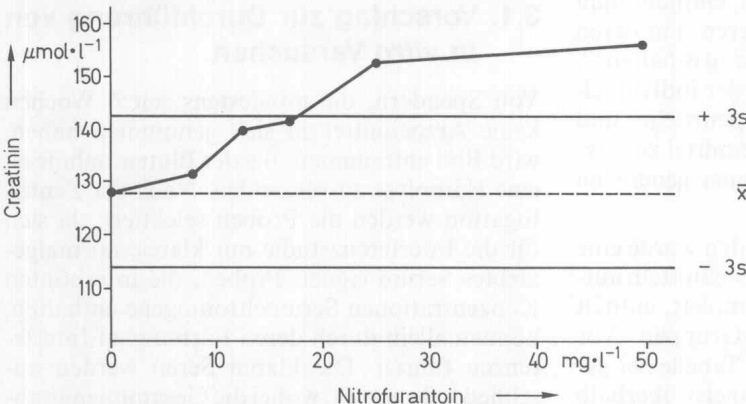


Abb. 1: Graphische Darstellung eines *in vitro* Versuches zur Arzneimittel-Interferenz bei der Creatinin-Bestimmung am Beckman-Creatinin-Analysator-2⁷¹.

s = Standardabweichung
x̄ = Mittelwert
(x̄ und s wurden aus den Kontrollproben, die kein Arzneimittel enthielten, berechnet)

Tab. 1 Substanzen für die Untersuchung einer möglichen Interferenz bei klinisch-chemischen Methoden

I.N.N. (International Nonproprietary Names)	Beispiel für Fertigarz- neimittel®	maximale therapeutische Konzentration mg · l ⁻¹	maximale Konz. für <i>in vitro</i> Untersuchungen mg · l ⁻¹	I.N.N. (International Nonproprietary Names)	Beispiel für Fertigarz- neimittel®	maximale therapeutische Konzentration mg · l ⁻¹	maximale Konz. für <i>in vitro</i> Untersuchungen mg · l ⁻¹
Analgetika / Antirheumatika				Antidiabetika			
Pethidin	Dolantin	1,1	20	Tolbutamid	Rastinon	110	300
Levomethadon	L-Polamidon-			Antiepileptika			
	Hoechst	0,5	2	Phenobarbital	Luminal	40	150
Phenylbutazon	Butazolidin	100	400	Valproinsäure	Leptilan	100	300
Oxyphenbutazon	Tanderil	20	100	Phenytoin	Phenhydan	20	100
Acetylsalicylsäure	Aspirin	100	500	Carbamazepin	Tegretal	10	20
Naproxen	Proxen	40	420	Antihypertonika			
D-Penicillamin	Metalcapase	11	55	Methyldopa	Sembrina	2	10
Paracetamol	Ben-u-ron	20	200	Antikoagulantien			
Azapropazondihydrat	Prolixan	70	350	Phenprocoumon	Marcumar	3,6	15
Antibiotika				Natriumcitrat			5000
Gentamicin	Refobacin	12	20	Natriumheparinat*	Liquemin		750
Cefoxitin	Mefoxitin	150	300	Natriumfluorid			2000
Cefazolin	Gramaxin	150	300	Natriumoxalat			3000
Chloramphenicol	Paraxin	10	20	EDTA			1000
Erythromycin	Erycinum	82	400	Bronchospasmolytika			
Ampicillin	Binotal	320	600	Theophyllin	Euphyllin	20	20
Tetracyclin	Hostacyclin	8	40				
Nitrofurantoin	Furadantin	5,5	30				

Tab. 1 Fortsetzung

I.N.N. (International Nonproprietary Names)	Beispiel für Fertigarz- neimittel®	maximale therapeutische Konzentration mg · l ⁻¹	maximale Konz. für <i>in vitro</i> Untersuchungen mg · l ⁻¹
Corticoide			
Prednisolon	Solu-Decortin	0,8	5
Diagnostika			
Amidotrizoesäure	Angiografin	13 000	25 000
Adipidon-Meglumin	Biligradin	1 200	2 400
Diuretika			
Furosemid	Lasix	6	30
Gichtmittel			
Probenecid	Benemid	200	600
Benzbromaron	Uricovac	10	50
Allopurinol	Zyloric	2	10
Immunsuppressiva			
Azathioprin	Imurek	2	10
Plasmaexpander			
Dextran	Macrodex	14 500	43 500
Psychopharmaka			
Doxepin	Aponal	0,2	10
Chlordiazepoxid	Librium	3	20
Chemotherapeutika			
Sulfametoxydiazin	Durenat	100	300
Salazosulfapyridin	Azulfidine	70	200
Tuberkulosemittel			
Isoniazid	Neoteben	10	100
Vitamine			
Ascorbinsäure	Cebion	17,5	25
Zytostatika			
Methotrexat	Methotrexat- Lederle	0,36	0,45

* 1 U bzw. IE = ca. 0,1 mg

3.2. Grenzen des *in vitro* Versuches

Bei *in vitro* Versuchen muß vorher überlegt werden welche Arzneimittel zu prüfen sind. Zu berücksichtigen ist die Metabolisierung eines Arzneimittels im menschlichen Körper. Auskunft hierüber sind den wissenschaftlichen Prospekten der Pharmaindustrie zu entnehmen. Zu beachten sind weitere Punkte wie:

- Löslichkeit des Arzneimittels
- Grad der Reinheit des Arzneimittels
- Serummatrix
- Haltbarkeit von Analyt und Arzneimittel im Serum
- Lichtempfindlichkeit
- therapeutische Konzentration
- Proteinbindung des Arzneimittels.

4. Zur Problematik von *in vivo* Versuchen

Nach Abschluß der *in vitro* Versuche sollte sich bei entdeckter Interferenz der *in vivo* Versuch anschließen. Ein Verfahren zu dieser Problematik wurde bereits beschrieben⁶⁷. Arzneimittel, die als interferierende Substanzen festgestellt waren, wurden jeweils sechs Personen (drei Frauen, drei Männer) verabreicht. Nach der Abnahme des Nüchternwertes wurde die Tagesdosis peroral gegeben. Blutproben sind 1 Stunde, 7 Stunden und 24 Stunden nach Verabreichung entnommen worden. Die Verarbeitung der Seren erfolgte innerhalb von 24 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (+ 4°C). Dieses Verfahren ist aber bezüglich der Probandenzahl sowie des Vorgehens verbesserungsfähig.

4.1. Vorschlag zur Durchführung von *in vivo* Versuchen

Gesunde informierte freiwillige Probanden, die mindestens 6 Wochen lang keine Arzneimittel zu sich genommen haben, bekommen von dem vermeintlich interferierenden Arzneimittel eine Verabreichung (z. B. peroral), die der therapeutischen Dosis entspricht. Vor der Einnahme wird Blut entnommen, weitere Abnahmen erfolgen in Zeitabständen, die von pharmakokinetischen Daten abhängig sind. Es ist deshalb wichtig vor Durchführung der *in vivo* Studie eingehende Informationen über das entsprechende Arzneimittel einzuholen. Auf die Halbwertszeit ist besonders zu achten. Die Bestimmung des zu prüfenden Analyten kann erst durchgeführt werden, wenn alle Proben vorliegen. Das Serum ist in der Sammelzeit im Kühlschrank bei + 4°C aufzubewahren. Es sind Doppelbestimmungen durchzuführen. Für die Auswertung empfiehlt sich das gleiche Verfahren wie im *in vitro* Versuch. Eine optimale Lösung ist die gleichzeitige Bestimmung der Konzentration von Pharmaka und zu prüfenden Analyten. Erste Schritte in dieser Richtung wurden bereits unternommen^{50,51}. Das Patientenmaterial wurde mit der Vergleichsmethode, die als interferenzfrei für dieses Pharmakon gilt, und der neuen Methode parallel zum gleichen Zeitpunkt untersucht, während simultan die Bestimmung der Konzentration des Arzneimittels im Serum erfolgte.

4.2. Grenzen des *in vivo* Versuches

Bei *in vivo* Untersuchungen sind die erläuterten Grundsätze zu berücksichtigen und zusätzlich die allgemein anerkannten klinisch-pharmakologischen Prinzipien bei der Untersuchung von Arzneimittelwirkungen am Menschen zu beachten.

Ein einfacher *in vivo* Versuch, wie beschrieben, reicht sicherlich nicht aus, um eine exakte Angabe machen zu können. Ein Bezug der Dosis zur Interferenz kann nicht gemacht werden. Deshalb muß parallel für jeden Probanden individuell der Arzneimittelspiegel bestimmt und berücksichtigt werden. Bei bestimmten Krankheitsbildern (z.B. Intoxikation, Nieren- oder Lebererkrankungen etc.) können wesentlich höhere Konzentrationen auftreten. Das gleiche gilt für eine Dauermedikation.

Folgende Punkte müssen berücksichtigt werden:

- gesundheitliche Verfassung der Probanden
- Dosismenge
- therapeutischer Spiegel
- Halbwertszeit
- pharmakokinetische Besonderheiten
- Metabolisierung
- Bestimmung des Arzneimittelspiegels
- Verabreichungsart
- Größe des Probandenkollektivs.

5. Mechanismen der Arzneimittelwechselwirkungen

Die Arzneimittelwechselwirkungen werden in der klinischen Pharmakologie vor allem als Arzneimittel – Arzneimittel-Wechselwirkungen verstanden und beschrieben. Darüber hinaus müssen jedoch als Arzneimittel-Wechselwirkungen auch solche mit Umweltchemikalien, Nahrungsbestandteilen und mit Substraten bei der klinisch-chemischen Diagnostik aufgefaßt werden.

Während für Arzneimittel-Rezeptor-Beziehungen und Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungen eine relativ hohe theoretische Durchdringung und mathematische Formulierung vorliegt, ist für die Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und Substrat bzw. Reagenz innerhalb eines klinisch-chemischen Nachweisprozesses eine derartige Überlegung noch nicht

angestellt worden. Dabei bieten sich eine ganze Reihe von Analogien an. Solche bestehen z.B. zu den Arzneimittel-Rezeptor-Wechselwirkungen, als Stoff- bzw. Dosis-Wirkungsbeziehung charakterisiert und den Gesetzmäßigkeiten der Enzymkinetik, beispielsweise in Form der Michaelis – Menten – Charakteristiken. Eine weitere Analogie ergibt sich aus der vergleichbaren Molekülmasse bzw. den ähnlichen Strukturverhältnissen. Auf der Grundlage vorhandener Gesetzmäßigkeiten zum Wechselwirkungsmechanismus soll für die Beeinflussung der klinisch-chemischen Labordiagnostik durch Arzneimittel eine theoretische Beschreibung begonnen werden. Zugleich wird hiermit ein Beitrag zur Verallgemeinerung der Theorie der Wechselwirkungen in der Pharmakologie bzw. Klinischen Chemie versucht.

Geht man von den Löwschen Vorstellungen⁷² zur Wirkungsbeschreibung kombinierter Arzneimittel aus, wie sie im Isobolen-Diagramm bzw. in räumlicher Darstellung vorliegen, so können synergistische und antagonistische Wirkungen bei gleichartigen Stoffen beschrieben werden. Dies läßt sich auch bei der Beeinflussung klinisch-chemischer Nachweismethoden durch Arzneimittel zur Beschreibung verwenden. Bei der graphischen Darstellung wird auf der einen Achse die Konzentration des Arzneimittels, auf der zweiten Achse die Konzentration des nachzuweisenden Substrates bzw. des in Wechselwirkung stehenden Reagenzes auf das Nachweissystem und auf der dritten Achse der im Rahmen des Nachweisprozesses gemessene Effekt aufgetragen. Voraussetzung ist hierfür allerdings, daß sowohl interferieren-des Arzneimittel wie nachzuweisendes Substrat bzw. das dafür verantwortliche Reagenz gleiche oder ähnliche Wirkungen auf das Nachweissystem entfalten. Ein Beispiel hierfür wäre der Einfluß des Vitamins C auf Reduktions-Nachweismethoden, wie z.B. der Nachweis von Glucose im Blut oder des Creatinins im Serum⁷³.

Bei halbenzymatischen bzw. enzymatischen Nachweismethoden für die Blut- oder Harn-glucose hat Vitamin C nur dann eine hemmende Wirkung auf die Nachweisreaktion, wenn das Substrat, in diesem Fall Glucose, vorliegt. Eine Eigenwirkung auf das Nachweissystem besteht nicht. Deshalb ist die Darstellung dieser Wechselwirkung nach der Löwschen Isobolen-Methode nicht möglich. Für diese Fälle wurde eine

vereinfachte objektive Methode entwickelt^{73,74}, die den Reaktionsausfall bei einem Glucose-Nachweisverfahren unter dem Einfluß von Ascorbinsäure prüft und dreidimensional darstellt (Abb. 2).

Man sieht bei dieser Form der Darstellung, daß sich eine Hemmungsfläche in den durch die drei Achsen gebildeten Raumoktanten hineinwölbt. Dabei führen bei niedrigen Glucose-Konzentrationen schon sehr geringe Ascorbinsäure-Konzentrationen zu einer recht starken Hemmung, während bei hohen Glucose-Konzentrationen auch hohe Ascorbinsäure-Konzentrationen nur zu einem relativ linearen Ausmaß der Hemmung führen. Das deutet auf Affinitätsunterschiede hin, die durch Größen charakterisiert werden können, wie sie bei der Beschreibung des Einflusses von Antagonisten auf Dosis-Wirkungs-Beziehungen Verwendung finden.

6. Aktueller Nachtrag

Noch während der Drucklegung dieses Buches erschienen 1984 mehrere wichtige Arbeiten zum Thema Arzneimittelinterferenz. An dieser Stelle soll kurz auf den Inhalt der Publikationen eingegangen werden.

In den Arbeiten wird erstmalig eine detaillierte Empfehlung für die Überprüfung von Arzneimitteln auf Analysenverfahren gegeben. Eine Publikation wurde vom Expert Panel „Drug Effects in Clinical Chemistry“ der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)^{75,76} erstellt, die zweite stammt von einer Expertengruppe des Verbandes der Diagnostica- und Diagnosticageräte-Hersteller (VDGH)⁷⁷.

Leider wird in keiner der Arbeiten über die klinische Relevanz berichtet. Sowohl die IFCC- als auch die VDGH-Gruppe stellen keinen Bezug zu den tatsächlich im Blut vorkommenden Arzneimittelkonzentrationen her. Für die zu prüfende Arzneimittelkonzentration wird nur eine „Faustregel“ angegeben. Danach soll in den meisten Fällen (Ausnahmen wurden nicht genannt) eine qualitative Aussage möglich sein, indem mit einer Menge geprüft wird, die der fünffachen (bzw. zehnfachen) maximalen Tagesdosis bezogen auf 5 l Flüssigkeit entspricht. Der Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und zu erwartendem Blutspiegel läßt sich aber nicht verallgemeinern. Für jedes Arzneimittel ist dieser Zusammenhang individuell unterschiedlich. Es müssen deshalb Prüfungen bei

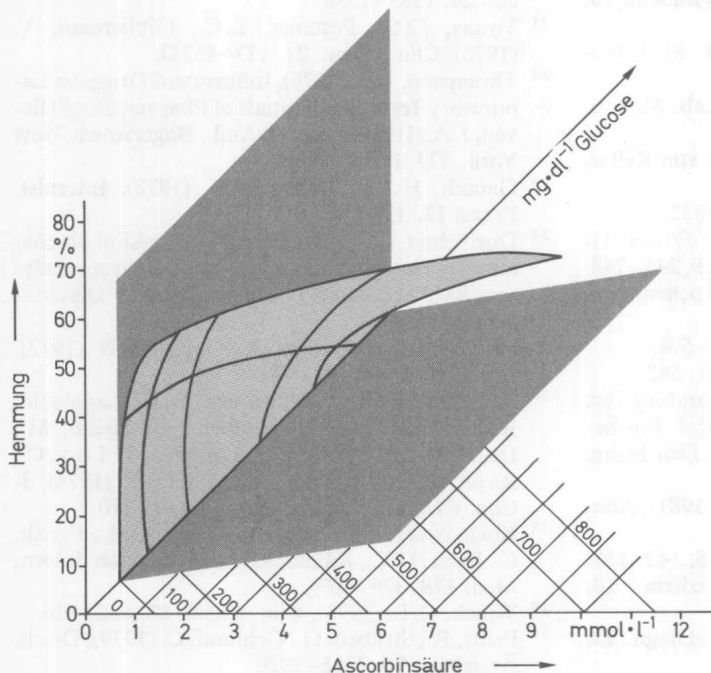


Abb. 2: Darstellung des Einflusses von Ascorbinsäure auf ein Glucose-Nachweisverfahren⁷³.

Konzentrationen durchgeführt werden, die auch die in der Praxis erreichbaren Arzneimittelspiegel repräsentieren. Eine Auflistung von Arzneimitteln und entsprechenden therapeutischen Konzentrationen im Serum fehlt aber. Ein kurzer Hinweis wird in dem IFCC-Papier gegeben. Das Problem Mehrfachmedikation wird nicht diskutiert. Es wird von „geeigneten“ Lösungsmitteln gesprochen; offen bleibt aber die Erklärung, welche der Lösungsmittel geeignet sind.

Eine weitere Publikation⁷⁸ beschäftigt sich mit der Definitionsfrage. Eine Gruppe von Wissenschaftlern hat in einem eintägigen Gespräch die Begriffe „Störfaktoren“ und „Einflußgrößen“ präzisiert und diese in einem 10 Thesen umfassenden Editorial vorgestellt. Da in der Literatur bislang eine eindeutige Definition der Begriffe gefehlt hat, ist diese Arbeit sehr verdienstvoll und baut das Begriffswirrwarr zu dieser Thematik ab.

7. Literaturverzeichnis zu Teil I

- 1 Küffer, H. (1971), *Ther. Umsch.* **28**, 669–680.
- 2 N. N. (1972), *Drug and Therapeutics Bulletin* **10**, 69–72.
- 3 Wepler, R., Rommel, K. (1973), *Dtsch. Med. Wochenschr.* **98**, 2307–2311.
- 4 Weindling, H., Henry, J. B. (1975), *Lab. Med.* **6**, 24–30.
- 5 Weindling, H., Henry, J. B., übersetzt von Keller, H. (1975), *Med. Lab.* **28**, 119–129.
- 6 Appel, W. (1976), *Medizin* **4**, 1824–1832.
- 7 Büttner, J., Rommel, K., Stamm, D., Wissner, H. (1978), *Dtsch. Ges. Klin. Chem., Mitt.* **9**, 244–248.
- 8 Salway, J. G. (1978), *Ann. Clin. Biochem.* **15**, 44–48.
- 9 Appel, W. (1980), *Med. Welt* **31**, 569–574.
- 10 Guder, W. G. (1980), *Internist* **21**, 533–542.
- 11 Siest, G. (1980), *Drug Effects on Laboratory Test Results*, in *Developments in Clinical Biochemistry*, Bd. 2, M. Nijhoff Publishers, Den Haag, Boston, London.
- 12 Siest, G., Galteau, M. M., Notter, D. (1981), *Ann. Biol. Clin.* **39**, 91–98.
- 13 Appel, W. (1982), *Med. Mo. Pharm.* **5**, 142–150.
- 14 Appel, W. (1982), *moderne medizin* **10**, 1266–1274.
- 15 Reinicke, C. (1982), *Z. Med. Labor.-Diagn.* **23**, Heft 3 u. 4 Beilagen Teil I u. II.
- 16 Keller, H., Staber, G. (1983), *Lab. Med.* **7**, 164–171.
- 17 Böhme, H.-R., Ludewig, R. (1981), *Arzneimittel und Laboratoriumsdiagnostik*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- 18 Hansten, P. D. (1981), *Arzneimittel-Interaktionen*, 2. Aufl., Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- 19 Tryding, N., Lindblad, C.-G. (1981), *Drug Effects in Clinical Chemistry*, 2. Aufl., Apoteksbolaget Stockholm.
- 20 Frier, B. M., Steer, C. R., Baird, J. D., Bloomfield, S. (1980), *Arch. Dis. Child.* **55**, 771–775.
- 21 Forrest, A. R. W., Shenkin, H. (1980), *Lancet*, December 6, 1256.
- 22 Cachin, M. (1967), *Münch. Med. Wochenschr.* **109**, 1962–1970.
- 23 Elking, M. P., Kabat, H. F. (1968), *Am. J. Hosp. Pharm.* **25**, 485–519.
- 24 Lubran, M. (1969), *Med. Clin. North Am.* **53**, 211–222.
- 25 Christian, D. G. (1970), *Am. J. Clin. Pathol.* **54**, 118–142.
- 26 Sundermann, F. W. jr. (1970), *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **1**, 427–449.
- 27 Garb, S. (1971), *Clinical Guide to Undesirable Drug Interactions and Interferences*, Springer Pub. Co., New York.
- 28 Young, D. S., Thomas, D. W., Friedman, R. B., Pestaner, L. C. (1972), *Clin. Chem.* **18**, 1041–1303.
- 29 Constantino, N. V., Kabat, H. F. (1973), *Am. J. Hosp. Pharm.* **30**, 24–71.
- 30 Weinstein, I., Belitsky, R., Seedman, S., Fregly, M. J., Thrasher, T. N. (1975), *Biochem. Pharmacol.* **24**, 1583–1588.
- 31 Young, D. S., Pestaner, L. C., Gibberman, V. (1975), *Clin. Chem.* **21**, 1D–432D.
- 32 Thompson, J. H. (1976), *Influence of Drugs on Laboratory Tests*, in *Essentials of Pharmacology* (Bevan, J. A., Herausgeb.), 2. Aufl., Hagerstown, New York, 579–602.
- 33 Gabsch, H. Ch., Ludewig, R. (1972), *Internist. Praxis* **12**, 339–345.
- 34 Dorlöchter, G. (1970), *Beeinflussung klinisch-chemischer Untersuchungsergebnisse des Autoanalyzers SMA 12 durch Pharmaka*, Mediz. Dissertation, Würzburg.
- 35 Singh, H. P., Hebert, M. A., Gault, M. H. (1972), *Clin. Chem.* **18**, 137–144.
- 36 Siest, G., Appel, W., Blijenberg, G. B., Capolaghi, B., Galteau, M. M., Heusghem, C., Hjelm, M., Lauer, K. L., Le Perron, B., Loppinet, V., Love, C., Royer, R. J., Tognoni, C., Wilding, P. (1978), *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **16**, 103–110.
- 37 Koch-Weser, J., Sidel, V. W., Dexter, M., Parish, C., Finer, D. C., Kamarek, P. (1971), *Arch. Intern. Med.* **128**, 399–407.
- 38 Winek, C. L. (1976), *Clin. Chem.* **22**, 832–836.
- 39 Pentz, R., Strubelt, O., Gehlhoff, C. (1979), *Dtsch. Ärzteblatt* **76**, 2815–2820.
- 40 Baselt, R. C., Wright, J. A., Cravey, R. H. (1975), *Clin. Chem.* **21**, 44–62.