

## Untersuchung von ternären PCA-Reservoiren:

# Welchen Einfluß hat Haloperidol auf die Stabilität einer Opioid-Metamizol-Mischinfusion?

### Hintergrund und Fragestellung

Seit 1996 werden in der Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg Patientenkontrollierte Analgetika (PCA-) Mischinfusionen hergestellt: Meist wird ein Opioid mit Metamizol und bis zu vier Koanalgetika in isotonischer Kochsalzlösung kombiniert. Dieses Therapiekonzept kommt im Sinne unbekannter chemischer und physikalischer Reaktionen in den meisten Fällen off-label zur Anwendung. Ob der Abbau von Morphin bzw. Hydromorphon durch Haloperidol beeinflusst wird, soll durch Vergleich der ternären mit der binären Opioid-Metamizol-Mischinfusion [1,2] geklärt werden.

### Methoden

Die Hydromorphon-Metamizol-Haloperidol- bzw. Morphin-Metamizol-Haloperidol-Mischinfusion wurden ad 300ml in Kochsalz 0,9% aseptisch in Pegaset- und Walkmed-Reservoiren gemischt und bei 2-8°C bzw. 37°C 14 Tage gelagert. Proben zur Analyse von pH-Wert, sichtbaren und nicht sichtbaren Partikeln, Identität und Gehalt wurden an den Tagen 0,1,2,3,7 und 14 gezogen und zunächst bei minus 20°C tiefgefroren. Zusätzlich wurden Lichtbilder zur Dokumentation der Verfärbung aufgenommen. Zur Analyse von Identität und Gehalt wurde eine HPLC-Methode entwickelt. Wirkstoffe und deren Konzentrationen orientieren sich am Routineeinsatz des Universitätsklinikums Freiburg. Der Gehalt von Metamizol wurde als Summe aus Metamizol und seinem wirksamen Metaboliten 4-Methylaminophenazon bestimmt. Zur exakten Identifizierung wurden zusätzlich Massenspektren aufgenommen.

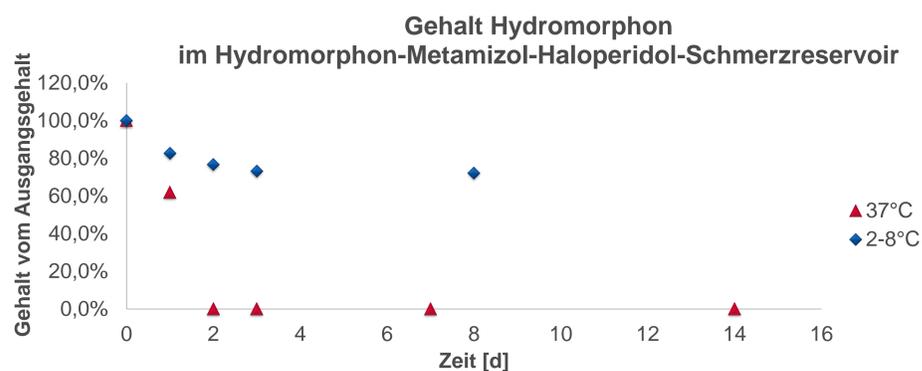


Abb. 1: Vergleich Gehalt Hydromorphon bei Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C vs. Lagerung im Brutschrank bei 37°C

Mischung	Hydromorphon-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Haloperidol-Konzentration [mg/ml]	Hydromorphon-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	0,4	83,3		1	3
Ternär	0,4	60	0,05	0	1

Abb. 2: Vergleich Haltbarkeit der binären Hydromorphon-Metamizol-Mischinfusion mit der ternären Hydromorphon-Metamizol-Haloperidol-Mischinfusion bei 2-8°C im Kühlschrank

Mischung	Hydromorphon-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Haloperidol-Konzentration [mg/ml]	Hydromorphon-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	0,4	83,3		0	0
Ternär	0,4	60	0,05	0	0

Abb. 3: Vergleich Haltbarkeit der binären Hydromorphon-Metamizol-Mischinfusion mit der ternären Hydromorphon-Metamizol-Haloperidol-Mischinfusion bei 37°C im Brutschrank

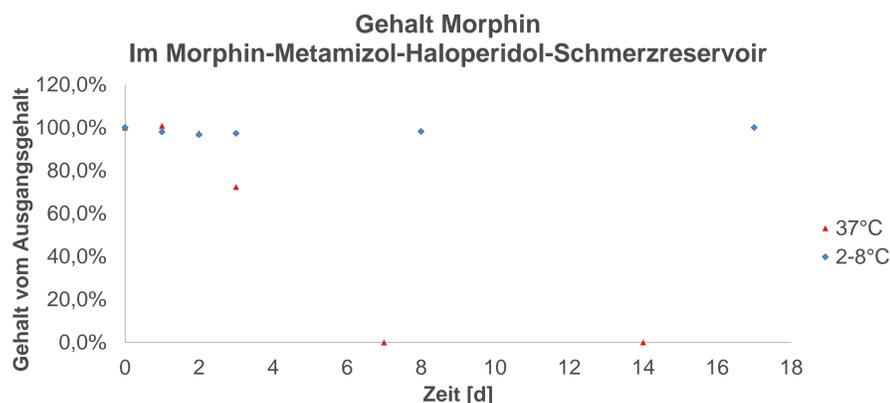


Abb. 3: Vergleich Gehalt Morphin bei Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C vs. Lagerung im Brutschrank bei 37°C

Mischung	Morphin-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Haloperidol-Konzentration [mg/ml]	Morphin-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	5	250		14	14
Ternär	1	60	0,05	14	14

Abb. 5: Vergleich Haltbarkeit der binären Morphin-Metamizol-Mischinfusion mit der ternären Morphin-Metamizol-Haloperidol-Mischinfusion bei 2-8°C im Kühlschrank

Mischung	Morphin-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Haloperidol-Konzentration [mg/ml]	Morphin-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	5	250		3	3
Ternär	1	60	0,05	2	2

Abb. 6: Vergleich Haltbarkeit der binären Morphin-Metamizol-Mischinfusion mit der ternären Morphin-Metamizol-Haloperidol-Mischinfusion bei 37°C im Brutschrank

### Ergebnisse

Hydromorphon, Morphin, Metamizol, 4-Methylaminophenazon und Haloperidol wurden in den HPLC-Spektren basisliniengetrennt eluiert. Je nach Temperatur sinkt die Hydromorphon- bzw. Morphinkonzentration unterschiedlich schnell unter 90% des Ausgangsgehalts. Die Auswahl des Primärpackmittels zeigt keinen Einfluss auf den Opioidgehalt. Im Vergleich zu der entsprechenden binären Hydromorphon-Metamizol-Mischinfusion zeigt die Ternäre mit Haloperidol im Brutschrank gelagert keinen Unterschied in der Haltbarkeit. Das im Kühlschrank gelagerte ternäre Reservoir ist kürzer haltbar als die binäre Mischung. In einem zweiten Ansatz wurde diese Abweichung nochmals untersucht und bestätigt. Im Vergleich zu der entsprechenden binären Morphin-Metamizol-Mischinfusion zeigt die Ternäre mit Haloperidol weder im Brut- noch im Kühlschrank einen Unterschied in der Haltbarkeit. Die Stabilität der untersuchten Dreiermischinfusionen ist analog zu den Zweiermischinfusionen von der Abnahme des Opioidgehalts abhängig.

### Schlußfolgerung

Die Gehaltsabnahme von Hydromorphon bzw. Morphin in den untersuchten ternären Mischinfusionen im Vergleich zu den Binären wird bei 37°C im Brutschrank durch Haloperidol nicht beeinflusst. Das Koanalgetikum beschleunigt den Abbau von Hydromorphon in der bei 2-8°C im Kühlschrank gelagerten Dreiermischung. In der bei 2-8°C gelagerten ternären Morphin-Mischinfusion zeigt sich Haloperidol als unproblematischer Partner.

### Literatur:

- [1] Trittler R, Müller S, Offner K, Dresen S, Weinmann W, Strehl E. Hydromorphone-Metamizol-Mischungen. Cocktails mit Überraschungen! Poster 15. Kongress ADKA Freiburg 2010
- [2] Müller S, Trittler R, Schubert R, Freiherr von Hornstein W, Strehl E. Morphin-Metamizol-Mischungen zur kontinuierlichen parenteralen Applikation: Sind sie immer kompatibel? Poster 11. Kongress ADKA Trier 2006