

# Kompatibilitätsanalytik für die Entwicklung eines Infusionsregimes für Intensivpatienten

**Knudsen L.<sup>1,2</sup>, Eisend S.<sup>2</sup>, Kunze T.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pharmazeutisches Institut, Universität Kiel; <sup>2</sup>UK-SH, Campus Kiel, Apotheke

## Einleitung

Die Patienten der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UK-SH, Campus Kiel, leiden häufig unter komplexen klinischen Symptomen, die mit aufwändigen Medikationsregimen verbunden sind. Die hohe Anzahl zu verabreichender Parenteralia (im Schnitt > 17/Tag) übersteigt i. d. R. die Anzahl an intravenösen Zugängen, was zwangsweise zu einer simultanen Applikation und somit zur Vermischung im zentralen Venenkatheter (Standard: 3-lumig) führt. Dies birgt ein hohes Risiko für physikalisch-chemische Inkompatibilitäten (IK), die Wirkungsverluste und toxische Abbauprodukte zur Folge haben können sowie durch eine hohe Partikelbelastung ein Verstopfen des Katheters und die Entstehung von Embolien begünstigen [1].

Eine Datenrecherche und eigene Untersuchungen sollen zeigen, ob die Kombinationen bestimmter Analgosedativa, die auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1) häufig Anwendung finden, physikalisch-chemisch kompatibel sind.

## Material und Methoden

### Arzneimittelselektion & Recherche nach Kompatibilitätsdaten

Die auf der A1 am häufigsten intravenös verabreichten Arzneimittel wurden dokumentiert, nach Häufigkeit geordnet und in indikationsbezogene Gruppen eingeteilt. Clonidin (Clonidin-ratiopharm®), Midazolam (Midazolam-hameln), Piritramid (Dipidor®) und Sufentanil (Sufenta®) der Gruppe Analgosedativa werden besonders häufig angewendet. Y-Aminobuttersäure (Somsanit®), Esketamin (Ketanest® S) und Lormetazepam (Sedalam®) kommen seltener vor, sind aber im Perfusorenstandard gelistet und wurden ebenfalls in die Analytik einbezogen. Für die Recherche nach verfügbaren Kompatibilitätsdaten der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der gewählten Gruppe standen folgende Quellen zur Verfügung:

- **Trissel's™2 Clinical Pharmaceutics Database**
- **Kompatibilitätsprogramm KIK 4.0 (Braun Melsungen)**
- **Hersteller- u. Fachinformationen**

Arzneimittelkombination	Trissel's™2 Clinical Pharm. Database	KIK 4.0	Fach- und Herstellerinformationen
y-Aminobuttersäure + Clonidin	keine Daten	keine Daten	keine Daten
y-Aminobuttersäure + Esketamin	keine Daten	keine Daten	inkompatibel (p)
y-Aminobuttersäure + Lormetazepam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
y-Aminobuttersäure + Midazolam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
y-Aminobuttersäure + Piritramid	keine Daten	keine Daten	keine Daten
y-Aminobuttersäure + Sufentanil	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Esketamin	kompatibel (p/c)	kompatibel (p)	keine Daten
Clonidin + Lormetazepam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Midazolam	ungewiss (p)	ungewiss (p)	ungewiss (p)
Clonidin + Piritramid	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Sufentanil	kompatibel (p/c)	kompatibel (p)	keine Daten
Esketamin + Lormetazepam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Esketamin + Midazolam	kompatibel (p)	kompatibel (p)	keine Daten
Esketamin + Piritramid	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Esketamin + Sufentanil	kompatibel (p/c)	kompatibel (p)	keine Daten
Lormetazepam + Midazolam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Lormetazepam + Piritramid	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Lormetazepam + Sufentanil	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Midazolam + Piritramid	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Midazolam + Sufentanil	kompatibel (p)	inkompatibel (p)	keine Daten
Piritramid + Sufentanil	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + y-Aminobuttersäure	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Esketamin	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Lormetazepam	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Piritramid	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten

Tab. 1: Ergebnisse der Kompatibilitätsrecherche

### Eigene Analytik

Die Arzneimittel wurden mit 0,9% NaCl-Trägerlösung auf die stationsüblichen Konzentrationen verdünnt, in Perfusorspritzen aufgezogen und für 7 Tage bei Raumtemperatur und Tages- bzw. Laborlicht gelagert, um die Bedingungen an die der Station anzugleichen. Die Proben wurden sofort, nach 15, 30, 60, 120, 240, 480 Min. und nach 1, 4 und 7 Tagen vermessen. 21 Zweier- (im Verhältnis

Die erhaltenen Daten sind unvollständig, teilweise widersprüchlich (siehe Tab. 1) und unter verschiedenen Bedingungen (Konzentration, Lichtverhältnisse, Zeit, etc.) ermittelt worden. Zudem beschränken sich die Untersuchungen größtenteils auf Zweierkombinationen und auf physikalisch-visuelle Analytik, durch die larvierte (=chemische) IK oftmals nicht detektierbar sind.

Die Ergebnisse lassen sich daher nicht auf die vorliegende Kompatibilitätsproblematik übertragen, so dass eigene physikalische und chemische Daten zu den in Tab. 1 aufgeführten Kombinationen erhoben wurden.

1:1, 10:1 und 1:10), eine Dreier- und vier Viererkombinationen (im Verhältnis 1:1:1(:1)) wurden hinsichtlich pH-Änderung, Trübung (bei 550nm), Präzipitation, Farbänderung (bei 420nm) und Gasentwicklung visuell und mittels UV-Vis-Spektroskopie analysiert. Dabei deuten Änderungen des pH-Wertes > 0,2, der Absorption bei 420nm > 0,04 bzw. bei 550nm > 0,01 Einheiten sowie jegliche Präzipitation und Gasentwicklung auf eine IK hin. Der pH-Wert der Mischung sollte außerdem zwischen den pH-Werten der Ausgangslösungen liegen [2, 3].

Da die Kombination aus Clonidin, Midazolam und Sufentanil besonders häufig Anwendung findet, wurde parallel eine HPLC-Methode entwickelt, um auch chemische IK sicher auszuschließen. Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe von Perfusorpumpen und einer Hahnenbank ein Infusionssystem nachgebaut, um die stationäre Situation zu simulieren und die Proben direkt aus dem System ziehen zu können.

## Ergebnisse und Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 2-4 dargestellt. Insgesamt wurden Kompatibilitätsdaten zu 18 bisher nicht analysierten Kombinationen erhoben. Bei drei Kombinationen bleibt die Kompatibilität zunächst ungewiss. Es wurde keine pH-Änderung, Trübung, Färbung, Präzipitation oder Gasentwicklung detektiert, jedoch lag der pH-Wert der Mischung außerhalb des Soll-Bereichs.

	y-Aminobuttersäure	Clonidin	Esketamin	Lormetazepam	Midazolam	Piritramid	Sufentanil
y-Aminobuttersäure	?	Ausfällungen laut Fachinformation (p)	?	?	?	?	?
Clonidin	?	kompatibel (p/c)	?	ungewiss (p)	?	kompatibel (p/c)	kompatibel (p/c)
Esketamin	Ausfällungen laut Fachinformation (p)	kompatibel (p/c)	?	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p/c)	kompatibel (p/c)
Lormetazepam	?	?	?	?	?	?	?
Midazolam	?	ungewiss (p)	kompatibel (p)	?	?	?	ungewiss (p)
Piritramid	?	?	kompatibel (p)	?	?	?	?
Sufentanil	?	kompatibel (p/c)	kompatibel (p/c)	?	ungewiss (p)	?	?

p: physikalisch c: chemisch  
 Tab. 2: Kompatibilitätstabelle I : Zweierkombinationen (ohne Ergebnisse der eigenen Analytik)

	y-Aminobuttersäure	Clonidin	Esketamin	Lormetazepam	Midazolam	Piritramid	Sufentanil
y-Aminobuttersäure	?	kompatibel (p)	inkompatibel (p)	kompatibel (p)	inkompatibel (p)	inkompatibel (p)	kompatibel (p)
Clonidin	kompatibel (p)	?	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p/c)
Esketamin	inkompatibel (p)	kompatibel (p)	?	ungewiss (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	ungewiss (p)
Lormetazepam	kompatibel (p)	kompatibel (p)	ungewiss (p)	?	kompatibel (p)	kompatibel (p)	ungewiss (p)
Midazolam	inkompatibel (p)	kompatibel (p/c)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	?	kompatibel (p)	kompatibel (p/c)
Piritramid	inkompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	kompatibel (p)	?	kompatibel (p)
Sufentanil	kompatibel (p)	kompatibel (p/c)	ungewiss (p)	ungewiss (p)	kompatibel (p/c)	kompatibel (p)	?

p: physikalisch c: chemisch 1: für mindestens 24 Stunden  
 Tab. 3: Kompatibilitätstabelle II : Zweierkombinationen (mit Ergebnissen der eigenen Analytik)

Die Verträglichkeit der besonders relevanten Arzneimittelkombinationen aus Clonidin, Midazolam und Sufentanil konnte sowohl durch physikalische als auch durch HPLC-Analytik belegt werden (Tab. 3). Deutliche IK zeigten sich dagegen bei der Kombination von y-Aminobuttersäure mit Esketamin, Midazolam und Piritramid (siehe Abb. 1).

Arzneimittelkombination	Trissel's™2 Clinical Pharm. Database	KIK 4.0	Fach- und Herstellerinformationen	Eigene Daten
Clonidin + Midazolam + Sufentanil	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten	kompatibel (p/c)
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + y-Aminobuttersäure	keine Daten	keine Daten	keine Daten	inkompatibel (p)
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Esketamin	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten	kompatibel (p)
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Lormetazepam	keine Daten	keine Daten	keine Daten	kompatibel (p) <sup>1</sup>
Clonidin + Midazolam + Sufentanil + Piritramid	keine Daten	ungewiss (p)	keine Daten	kompatibel (p)

p: physikalisch c: chemisch 1: für mindestens 24 Stunden  
 Tab. 4: Kompatibilitätstabelle III: Mehrfachkombinationen



Abb. 1: y-Aminobuttersäure mit Midazolam

Die bisher nur physikalisch analysierten und als kompatibel oder ungewiss eingestuft Kombinationen werden künftig HPLC-analytisch untersucht, um larvierte IK ausschließen zu können. Letztlich soll geprüft werden, ob die Kombination aller 6 Arzneimittel der Gruppe Analgosedativa (mit Ausnahme der inkompatiblen y-Aminobuttersäure) verträglich ist und als kompatible Gruppe gezielt über ein Katheterlumen verabreicht werden darf.

Für die Beratung und Diskussionsbereitschaft bedanke ich mich bei Dr. Haake, Herrn v. d. Breile und Herrn Suraj (Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UK-SH, Campus Kiel).

### Literatur

- [1] Höpner, J.-H. et al (2007) Klinische Pädiatrie 219(1): 37-43
- [2] Ilgen, B., Köchel, D. et al (1988) Krankenhauspharmazie 9(5): 187-205
- [3] Frank, P., Heinzl, S. (1985) Taschenbuch der Krankenhauspharmazie

## Fazit

Durch die Festlegung einer kompatiblen Gruppe, deren chemische Analytik folgen wird, ist ein erster Schritt für die systematische Entwicklung eines definierten Infusionsregimes getan. Ein solches Infusionsregime kann Inkompatibilitäten vermeiden und erhöht somit die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit.