

Stabilität und Kompatibilität von Meropenem und Vancomycin in Perfusor® Spritzen

A.D. Stumpf (1), O.R. Frey (1) und A. Köberer (2)

(1) Apotheke und (2) Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Kliniken Landkreis Heidenheim gGmbH

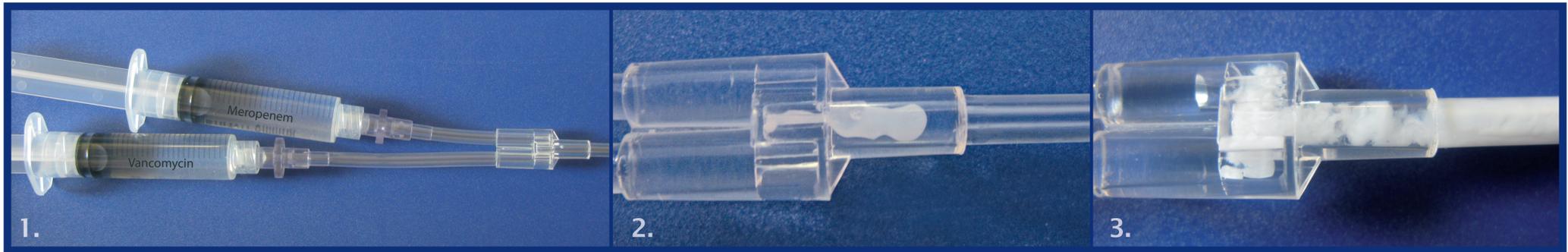


Abbildung 1: Ausfällungen von Meropenem bei paralleler Gabe hoher Konzentrationen von Vancomycin und Meropenem im Katheter

Fragestellung

Sind Meropenem und Vancomycin in Perfusor® Spritzen kompatibel und wie lange sind Meropenemlösungen und Mischungen mit Vancomycin stabil?

Hintergrund

Meropenem (M) und Vancomycin (V) werden zur Therapie schwerster Infektionen eingesetzt. Kombinationen sind unter anderem zur kalkulierten Therapie akuter bakterieller Meningitis, infektiöser Endokarditis, Sepsis, nosokomial erworbener Pneumonie (≥ 5 d nach Aufnahme) mit Risiko für multiresistente Keime oder Fournier-Gangrän indiziert. Zur Optimierung der Therapie werden für beide Substanzen verlängerte Infusionszeiten über mehrere Stunden hin bis zur Dauerinfusion empfohlen.

Durch die begrenzte Anzahl an intravenösen Zugängen ist es teilweise notwendig, beide Antibiotika gleichzeitig über das gleiche Katheterlumen zu verabreichen. Während für Vancomycinlösungen zahlreiche Untersuchungen zur Stabilität vorliegen, ist die Datenlage für Meropenem und insbesondere für Mischungen der beiden Antibiotika unbefriedigend. Grundsätzlich liegt Vancomycin (Hydrochlorid) als saure (pH ca. 4) und Meropenem (Trihydrat mit Natriumcarbonat) als alkalische Lösung (pH ca. 8) vor.

Methode

Vier Konzentrationen Meropenem® (Meropenem; AstraZeneca GmbH) zu 10, 20, 30 und 50 mg/ml in NaCl 0,9 % und 4 verschiedene Mischungen der Antibiotika wurden in Perfusor® Spritzen bei 23°C ohne Lichtschutz über insgesamt 48h gelagert. Die höchste Konzentration der Mischungen betrug jeweils 25 mg/ml in Ampuwa® (Wasser für Injektionszwecke), weitere Verdünnungen mit NaCl 0,9 % enthielten je 20 mg/ml, 10 mg/ml sowie 4 mg/ml Meropenem und 16 mg/ml Vancomycin CP® (Vancomycin; Hikma Pharma).

Die Konzentration von Meropenem und Vancomycin sowie der pH-Wert der Mischungen wurde zum Zeitpunkt 0, 24 und 48h gemessen. Die Bestimmung von Meropenem erfolgte per HPLC, die Vancomycinkonzentration wurde immunologisch (Abbott AxSYM®) ermittelt. Zusätzlich wurden Aussehen und Farbe beurteilt. Lösungen, die keine Ausfällungen oder Trübungen zeigten und deren Gehalt > 90 % vom Ausgangswert war, wurden als kompatibel und stabil definiert.

Ergebnisse

Reine Meropenemlösungen zeigen eine konzentrationsabhängige Stabilität (Abb.2). Höher konzentrierte Lösungen (50 mg/ml) erreichen die Grenzkonzentration von 90 % nach 8h, 30 mg/ml nach 15h und 20 mg/ml nach 18h. Reine Lösungen mit 10 mg/ml sind bei Raumtemperatur bis zu 24h stabil. Mischungen hoher Konzentrationen (M 25 mg/ml & V 25 mg/ml) führen zu einer sofortigen Ausfällung von Meropenem (Abb. 1 und Tab. 1).

In niedrigeren Konzentrationen bleiben beide Substanzen in Lösung, die Zersetzung von Meropenem wird durch die Zugabe von Vancomycin allerdings beschleunigt (Abb. 3). Zwei Mischungen (M 10 mg/ml & V 10 mg/ml und M 4 mg/ml & V 16 mg/ml) erreichen die Grenzkonzentration von 90 % nach 14h, die höhere Konzentration (M 20 mg/ml & V 20 mg/ml) ist lediglich bis maximal 9h kompatibel und stabil.

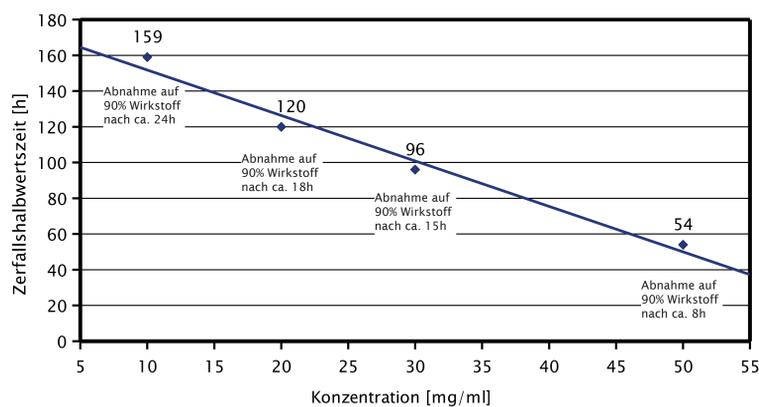


Abbildung 2: Konzentrationsabhängige Meropenem-Zerfallshalbwertszeit bei 23°C ohne Lichtschutz

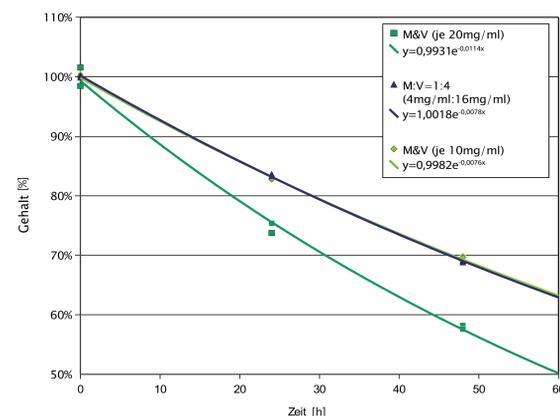


Abbildung 3: Abnahme der Meropenem-Konzentration in Mischungen mit Vancomycin

Diskussion und Schlussfolgerung

Eine Mischung oder parallele Gabe konzentrierter Lösungen ist aufgrund der sofortigen Ausfällung nicht möglich. In geringeren Konzentrationen bleiben die Arzneistoffe in Lösung, durch Vancomycin wird allerdings die Zersetzung von Meropenem beschleunigt. Mischungen der beiden Antibiotika in einer Spritze können daher nicht empfohlen werden. Eine parallele Infusion verdünnter Lösungen über das gleiche Lumen ist trotz der begrenzten Stabilität und Kompatibilität aufgrund der kurzen Kontaktzeit im Katheter jedoch möglich (Tab. 2).

Dosierung Meropenem	Lösungsmittel	Infusionsrate	Dosierung Vancomycin	Lösungsmittel	Infusionsrate
1000 mg alle 6-12h	Verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 3h 16,7 ml/h	1000 mg alle 6-12h	Verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 3h 16,7 ml/h
Dauerinfusion 3000 mg/24h	1000 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 8h 6,3 ml/h alle 8h	1000 mg alle 12h	1000 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 3h 16,7 ml/h alle 12h
Dauerinfusion 2000 mg/24h	1000 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 12h 4,2 ml/h alle 12h	1000 mg alle 24h	1000 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 3h 16,7 ml/h alle 24h
Dauerinfusion 1000 mg/24h	500 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 12h 4,2 ml/h alle 12h	500 mg alle 24h	500 mg verdünnt auf 50 ml mit NaCl 0,9%	Infusion über 3h 16,7 ml/h alle 24h

Tabelle 2: Mögliche Konzentrationen und Infusionszeiten von Meropenem und Vancomycin Perfusoren®

Zeitpunkt		Meropenem & Vancomycin (je 25 mg/ml)	Meropenem & Vancomycin (je 20 mg/ml)	Meropenem & Vancomycin (je 10 mg/ml)	Meropenem: Vancomycin (1:4) (4 mg/ml:16 mg/ml)
0h	c _M [mg/ml]	25,0 (100%)	20,0 (100%)	10,0 (100%)	4,0 (100%)
	c _V [mg/ml]	25,0 (100%)	20,0 (100%)	10,0 (100%)	16,0 (100%)
	pH	7	7	8,5	6
	Aussehen	Meropenem fällt aus	Meropenem fällt aus bei Zugabe von NaCl 0,9% klar	klar	klar
24h	c _M [mg/ml]	-	14,9 (75%)	8,3 (83%)	3,3 (83%)
	c _V [mg/ml]	-	16,9 (84,5%)	8,7 (87%)	14,7 (92%)
	pH	-	7	6,5	6
	Aussehen	-	klar, gelblich	klar	klar, leicht gelblich
48h	c _M [mg/ml]	-	11,6 (58%)	7,0 (70%)	2,8 (69%)
	c _V [mg/ml]	-	16,7 (83,5%)	8,7 (87%)	14,2 (89%)
	pH	-	7	6,5	6
	Aussehen	-	klar, deutliche Gelbfärbung	leichte Gelbfärbung	leicht gelblich, trüb durch zahlreiche Partikel
Stabilität M (90%)	-	9h	14h	14h	
Stabilität V (90%)	-	49h	23h	37h	

Tabelle 1: Ergebnisse Meropenem/Vancomycin in Perfusor® Spritzen Lagerung bei 23°C ohne Lichtschutz

Literatur

- Abele-Horn M., Antimikrobielle Therapie, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Peter W. H. Marburg
- Bias M., Frey O.R., Köberer A., HPLC- Methode zur quantitativen Bestimmung von Meropenem im Serum; Krankenhauspharmazie 2010; 31(11): 482-486
- Walker S., Varrin S., et al., Stability of meropenem in saline and dextrose solutions and compatibility with potassium chloride; Can J Hosp Pharm 1998; 51: 156-168