

# Untersuchungen zur Kompatibilität von Clonidin mit häufig eingesetzten Arzneimitteln auf Intensivstationen

Koller A K\*, Krebs S\*, Dörje F\*

\*Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Leitung: Prof. Dr. phil. nat. Frank Dörje, MBA

## Hintergrund:

Die Pharmakotherapie kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen stellt eine große Herausforderung dar. Der Großteil der applizierten Arzneimittel wird intravenös über einen zentralvenösen Katheter verabreicht.

Deshalb ist die Kompatibilität der intravenösen Arzneimittel hoch relevant für die sichere und effiziente Therapie der Intensivpatienten.

Inkompatibilitäten können sich in einer Wirkstoffinaktivierung, einer erhöhten Partikelbelastung oder der Bildung toxischer Abbauprodukte äußern.

Für zahlreiche Arzneimittelkombinationen liegen jedoch keine validen Daten zu ihrer Kompatibilität vor.

Deshalb wird die physikochemische Kompatibilität von Clonidin mit acht weiteren Arzneistoffen untersucht, die häufig auf Intensivstationen verabreicht werden.

## Methodik:

Eine anonyme Umfrage der Intensivpflegekräfte fünf verschiedener Intensivstationen des Universitätsklinikums Erlangen zeigte, dass Amiodaron, Clonidin, Dihydralazin, Furosemid, Levosimendan, Metamizol, Milrinon, Urapidil und Verapamil im klinischen Alltag häufig eingesetzt werden und von den Pflegekräften als kritische Arzneistoffe eingeschätzt werden.

INN, Handelsname	Pharmazeutischer Unternehmer	Konzentrationsbereich
Amiodaron, Cordarex®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	6,0–24,0 mg/ml
Clonidin, Clonidin 1,5 mg/50 ml	Apotheke des UK ER	9,0–30,0 µg/ml
Dihydralazin, Nepresol Inject®	Teofarma srl	0,5–1,5 mg/ml
Furosemid, Furosemid-ratiopharm®	Ratiopharm GmbH	1,2–10,0 mg/ml
Levosimendan, Simdax®	Orion Pharma GmbH	0,025 mg/ml
Metamizol, Novaminsulfon-ratiopharm®	Ratiopharm GmbH	50,0–100,0 mg/ml
Milrinon, Corotrop®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	0,2 mg/ml
Urapidil, Urapidil 100 mg i.v. Carino®	CARINOPHARM GmbH	2,0–5,0 mg/ml
Verapamil, Verapamil-ratiopharm®	Ratiopharm GmbH	1,0 mg/ml

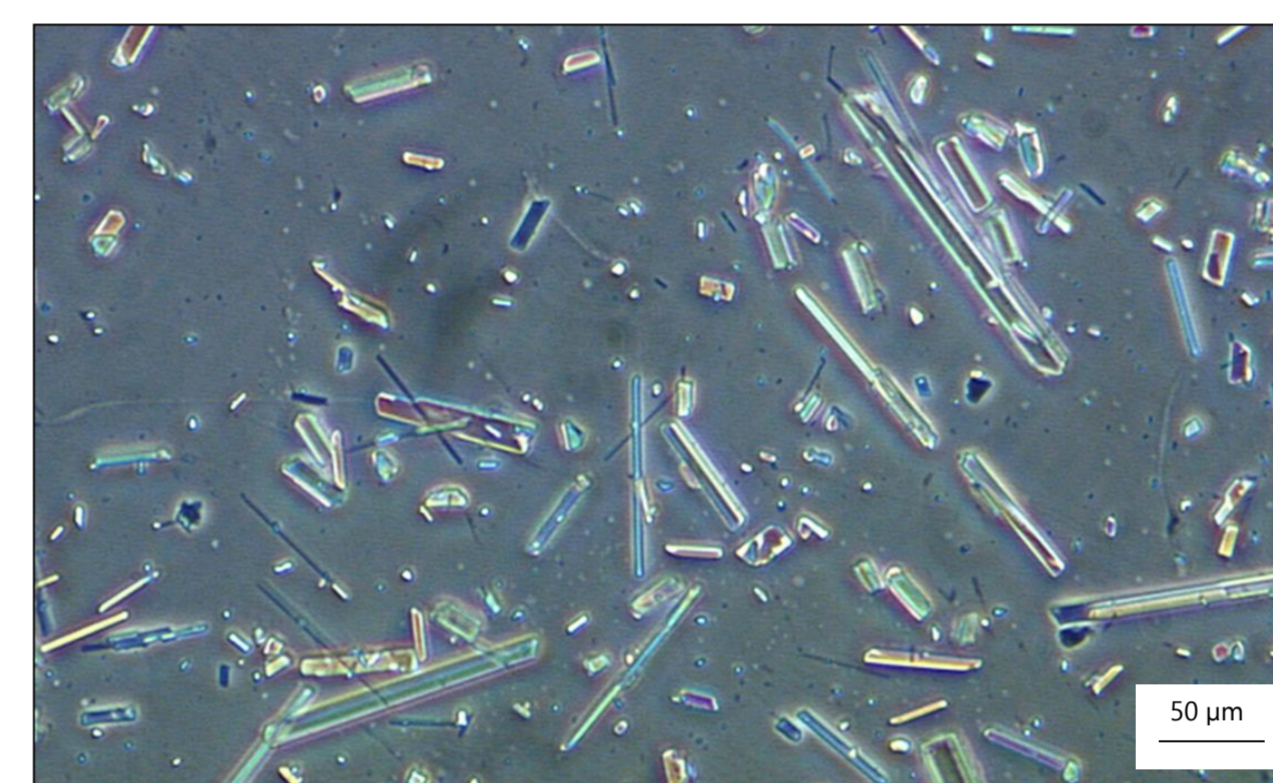
Arzneimittelmischungen der niedrigen und der hohen Clonidinkonzentration wurden mit der niedrigen und der hohen Konzentration des Kombinationspartners in Infusionsbeuteln generiert. Nach festgelegten Zeitintervallen (0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 24 h) erfolgte der Probenzug und die Analyse nach folgenden Parametern:

Parameter	Prüfmethode/ Gerät	Spezifikation
Aussehen der Lösung	Visuell vor weißem und schwarzem Hintergrund	Klar, partikelfrei, keine Gasentwicklung
pH-Wert	pH-Meter Seveneasy	Änderung des pH-Wertes < 0,4
UV-Vis-Spektrum	UV-Vis-Spektrophotometer Evolution 201	Änderung des Spektrums < 0,05
Partikel > 10 µm	Partikelmessgerät SVSS-C	< 25 Partikel (gemäß Ph. Eur. 8.0)
Partikel > 25 µm	Partikelmessgerät SVSS-C	< 3 Partikel (gemäß Ph. Eur. 8.0)

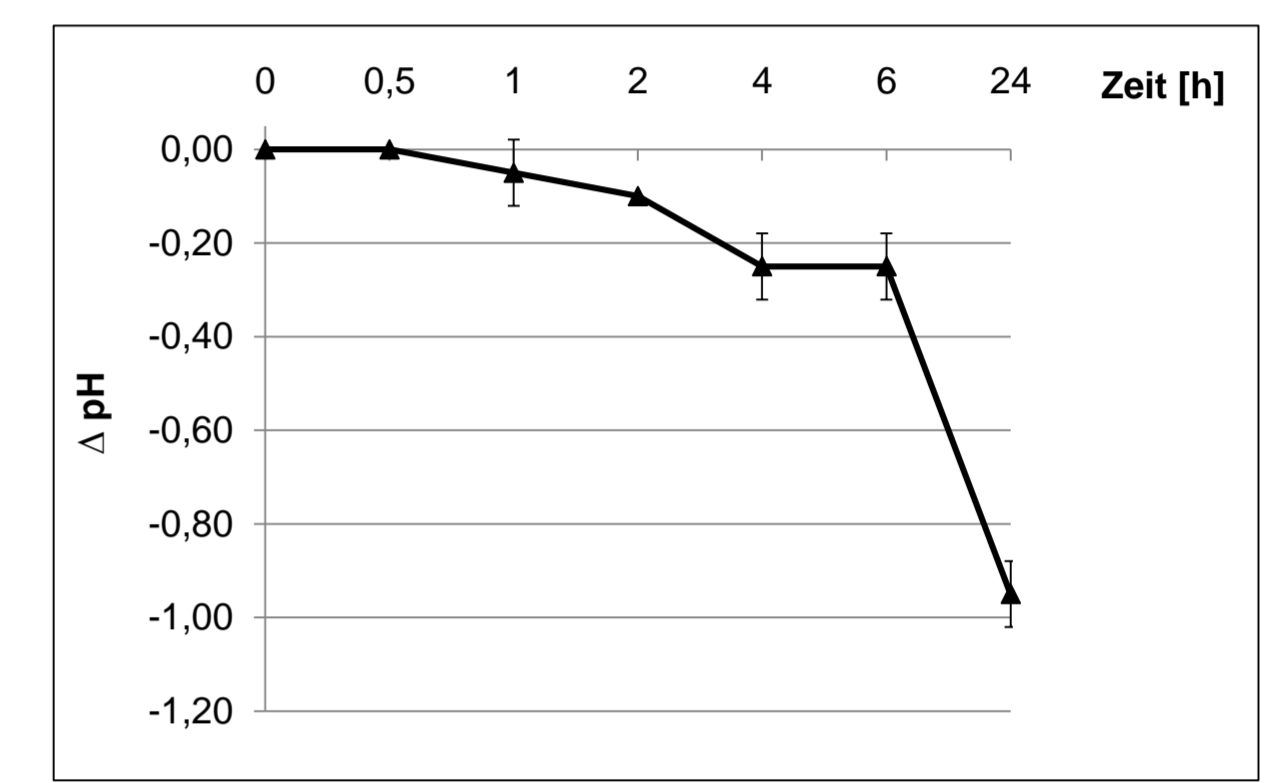
Ein Teil der Probe wurde bei -80,0 °C eingelagert und wurde mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) mit einer validierten Methode auf ihren Clonidingehalt, sowie den Arzneistoffgehalt des Kombinationspartners hin untersucht.

## Ergebnisse:

26 Kombinationen häufig eingesetzter Arzneimittel mit Clonidin wurden physikochemisch untersucht. Die Mischungen von Clonidin mit Amiodaron präzipitierten sofort. Der pH-Wert der Mischung von Clonidin und Furosemid sank um mehr als 0,6 Einheiten innerhalb von 24 Stunden. Diese Mischungen wurden als inkompatibel bewertet.



Präzipitat von Clonidin 30 µg/ml und Amiodaron 24 mg/ml



pH-Wert-Verlauf von Clonidin 30 µg/ml und Furosemid 10 mg/ml

Zur Kompatibilität von Clonidin und Metamizol konnte nach physikochemischer Analyse keine eindeutige Aussage getroffen werden, da sich der pH-Wert um 0,4 Einheiten veränderte. Bei den Kombinationen mit Dihydralazin, Levosimendan, Milrinon, Urapidil und Verapamil wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

	Clonidin 9 µg/ml	Clonidin 30 µg/ml
Amiodaron 6 mg/ml	inkompatibel: Präzipitat	inkompatibel: Präzipitat
Amiodaron 24 mg/ml	inkompatibel: Präzipitat	inkompatibel: Präzipitat
Dihydralazin 0,5 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Dihydralazin 1,5 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Furosemid 1,2 mg/ml	inkompatibel: Δ pH > 0,4	inkompatibel: Δ pH > 0,4
Furosemid 10 mg/ml	inkompatibel: Δ pH > 0,4	inkompatibel: Δ pH > 0,4
Levosimendan 0,025 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Metamizol 50 mg/ml	Δ pH = 0,4	Δ pH = 0,4
Metamizol 100 mg/ml	Δ pH = 0,4	Δ pH = 0,4
Milrinon 0,2 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Urapidil 2 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Urapidil 5 mg/ml	kompatibel	kompatibel
Verapamil 1 mg/ml	kompatibel	kompatibel

Im Zuge der HPLC-Quantifizierung von Clonidin wurden die Kombinationen mit Dihydralazin, Levosimendan, Metamizol, Milrinon, Urapidil und Verapamil untersucht. Bei allen Proben befand sich der Wirkstoffgehalt von Clonidin innerhalb der Spezifikation von 95–105% der Ausgangskonzentration.

## Schlussfolgerung:

Aus den physikochemischen Untersuchungen geht hervor, dass Clonidin mit Dihydralazin, Levosimendan, Milrinon, Urapidil und Verapamil kompatibel erscheint. Im Gegensatz dazu ist die simultane Gabe von Clonidin und Amiodaron oder Furosemid kontraindiziert, da diese Mischungen inkompatibel reagieren.

HPLC-Quantifizierungen des Arzneistoffgehalts der Kombinationspartner, die physikalisch kompatibel oder nicht eindeutig reagierten, werden durchgeführt.

Eine Kombination von Clonidin mit Metamizol sollte vermieden werden, bis die Mischung hinsichtlich des Metamizolgehaltes per HPLC analysiert wurde und eine eindeutige Aussage möglich ist.