

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie  
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

**Untersuchung der Praktikabilität einer „Small-volume Resuscitation“ –  
Kompatibilitätsprüfung von hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Daniel Markus Mařan

aus  
Kaufbeuren

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Kreimeier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. S. Nees  
Prof. Dr. med. I. Golly

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. M. Thiel

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Juni 2005

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methode .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Für die Small-volume Resuscitation in Deutschland zugelassene Präparate ...</b>	<b>7</b>
2.1.1 HyperHAES® .....	8
2.1.2 RescueFlow® .....	9
<b>2.2 Kompatibilitätsprüfung .....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Definitionen .....	10
2.2.1.1 Inkompatibilitäten .....	10
2.2.1.2 Mischinfusion .....	10
2.2.1.3 Infusionsmischung .....	10
2.2.1 Arten von Inkompatibilitäten .....	11
2.2.2 Inkompatibilitätstypen .....	11
2.2.3 Zur Kompatibilitätsprüfung verwendete Medikamente .....	12
<b>2.3 Untersuchungsmethode .....</b>	<b>13</b>
2.3.1 Prüfungsmodalitäten .....	13
2.3.2 Zumischungen .....	13
2.3.2.1 Färbung .....	16
2.3.2.2 Trübung oder Fällung .....	16
2.3.2.3 pH – Wert .....	16
2.3.2.4 Titrationsazidität .....	17
2.3.2.5 Spektralfotometrie .....	18
2.3.2.6 Filtration .....	21

2.3.3	Zuspritzungen .....	23
2.3.3.1	Färbung .....	28
2.3.3.2	Trübung oder Fällung .....	28
2.3.3.3	pH – Wert .....	28
2.3.3.4	Titrationssazidität .....	28
2.3.3.5	Spektralfotometrie .....	28
2.3.3.6	Filtration .....	28
<b>3.</b>	<b>Auswertung .....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Zumischungen .....</b>	<b>31</b>
4.1.1	Färbung .....	32
4.1.2	Trübung oder Fällung .....	35
4.1.3	pH – Wert .....	36
4.1.4	Titrationssazidität .....	36
4.1.5	Spektralfotometrie .....	37
4.1.6	Filtration .....	39
4.1.7	Ergebnis der Zumischungen .....	40
<b>4.2</b>	<b>Zuspritzungen .....</b>	<b>43</b>
4.2.1	Färbung .....	43
4.2.2	Trübung oder Fällung .....	44
4.2.3	pH – Wert .....	44
4.2.4	Filtration .....	45
4.2.5	Ergebnis der Zuspritzungen .....	46
<b>4.3</b>	<b>Auswertung der pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> .....</b>	<b>49</b>
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassung der Kompatibilitätsprüfung .....</b>	<b>50</b>

<b>5. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>5.1 Entwicklung des Konzepts der „Small-volume Resuscitation“ mittels         hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung .....</b>	<b>51</b>
<b>5.2 Small-volume Resuscitation bei schwerer Hypovolämie und Schock .....</b>	<b>53</b>
<b>5.3 Hauptindikation und erweitertes Indikationsspektrum der Small-volume         Resuscitation .....</b>	<b>55</b>
<b>5.4 Tierexperimentelle und klinische Studien zur Wirkung hyperosmolarer         Kochsalz-Kolloidlösungen bei Hypovolämie und Schock .....</b>	<b>55</b>
5.4.1 Tierexperimentelle Studien .....	55
5.4.2 Klinische Studien .....	56
<b>5.5 Mögliche Risiken von hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen .....</b>	<b>58</b>
<b>5.6 In der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzte Medikamente .....</b>	<b>60</b>
<b>5.7 Wechselwirkungen von Medikamenten .....</b>	<b>60</b>
5.7.1 Pharmakokinetische Interaktionen .....	61
5.7.2 Pharmakodynamische Interaktionen .....	61
5.7.3 Pharmazeutische Interaktionen .....	62
<b>5.8 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>63</b>
5.8.1 Färbung .....	63
5.8.2 Trübung oder Fällung .....	64
5.8.3 pH – Wert .....	64
5.8.4 Spektralfotometrie .....	65
5.8.5 Filtration .....	66
<b>5.9 Fazit für die Praxis .....</b>	<b>67</b>
 <b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen .....</b>	 <b>68</b>
 <b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	 <b>71</b>
 <b>Anhang .....</b>	 <b>85</b>

**Danksagung** ..... 100

**Curriculum Vitae** ..... 102

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: HyperHAES<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.)
- Abbildung 2: RescueFlow<sup>®</sup> (BioPhausia AB, Uppsala, Schweden)
- Abbildung 3: PHM93
- Abbildung 4: Prinzip der Funktionsweise eines Spektralfotometers
- Abbildung 5: Lichtquelle des Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometers. *Links:* Quarz – Halogen – Lampe für das sichtbare Licht, *Rechts:* Deuterium – Lampe für das UV - Licht
- Abbildung 6: Fotomultiplier
- Abbildung 7: Optischer Aufbau eines Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometers
- Abbildung 8: Filtrationseinheit
- Abbildung 9: Infusomat<sup>®</sup> fm Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen
- Abbildung 10: Ablaufschema für die Untersuchung des Zuspritzens eines Arzneimittels X (*innerhalb von 30 Sekunden*) zu einer über 5 Minuten laufenden HyperHAES<sup>®</sup>- bzw. RescueFlow<sup>®</sup>- Infusionslösung
- Abbildung 11: Ablaufschema für die Untersuchung des Zuspritzens eines Arzneimittels Y (*innerhalb von 10 Minuten*) zu einer über 5 Minuten laufenden HyperHAES<sup>®</sup>- bzw. RescueFlow<sup>®</sup>- Infusionslösung
- Abbildung 12: Auswertebogen zur Kompatibilitätsprüfung
- Abbildung 13: Darstellung der untersuchten Medikamente, die bereits im Originalzustand eine Gelbfärbung aufweisen. *Links:* Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>, 10mg/2ml Ampulle, ratiopharm GmbH, Ulm/Donautal; *Mitte:* Haemaccel<sup>®</sup> 35, 500ml Plastikflasche, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Frankfurt am Main; *Rechts:* Trapanal<sup>®</sup>, 500mg/20ml Mischampulle, Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz
- Abbildung 14: Darstellung der untersuchten Medikamente, die bereits im Originalzustand eine Weißfärbung aufweisen. *Von links nach rechts abgebildet:* Disoprivan<sup>®</sup> 1%, 200mg/20ml Ampulle (10mg = 1ml), AstraZeneca GmbH, Wedel; Disoprivan<sup>®</sup> 2%, 1000mg/50ml Stechampulle (20 mg = 1ml), AstraZeneca GmbH, Wedel; Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro, 20mg/10ml Ampulle, B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Stesolid<sup>®</sup>, 10mg/2ml Ampulle, Dumex GmbH c/o Alparma-Isis GmbH & Co. KG, Langenfeld
- Abbildung 15: pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup>  
Medianwert, Q<sub>1</sub> –/Q<sub>3</sub> – Quartile, 5/95 Perzentile

## Abkürzungsverzeichnis

A	Absorption
Ch.-B.	Chargen - Bezeichnung
E	Extinktion
FMT	Fotomultiplier
HES	Hydroxyethylstärke
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatografie
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
KOD	Kolloidosmotischer Druck
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MOV	Multiorganversagen
NO	Stickstoffmonoxid
PHM93	Referenz – pH – Meter 93
R	Reflexion
SVR	Small-volume Resuscitation
T	Transmission

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Zusammengefasste Arzneimittelinformation und Charakteristika der in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung HyperHAES® (offizielle Herstellerangaben)
- Tabelle 2: Zusammengefasste Arzneimittelinformation und Charakteristika der in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung RescueFlow® (offizielle Herstellerangaben)
- Tabelle 3: Zur Kompatibilitätsprüfung verwendete Medikamente
- Tabelle 4: Zugefügte Arzneimittelmengen beim Zumischen
- Tabelle 5: Arzneimittelmenge beim Zuspritzen;  
Dauer der Zuspritzung
- Tabelle 6: Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden
- Tabelle 7: Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden
- Tabelle 8: Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung bei 550 nm über 24 Stunden
- Tabelle 9: Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung bei 550 nm über 24 Stunden
- Tabelle 10: Titrationsazidität/Titrationsalkalität bei den Zumischungen zu HyperHAES®
- Tabelle 11: Titrationsazidität/Titrationsalkalität bei den Zumischungen zu RescueFlow®
- Tabelle 12: Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10% über 24 Stunden
- Tabelle 13: Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10% über 24 Stunden
- Tabelle 14: Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2% über 24 Stunden
- Tabelle 15: Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2% über 24 Stunden

- Tabelle 16: Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Zusammenfassung der getesteten Parameter  
Beobachtungszeitraum: 24 Stunden; Zumischungsverfahren
- Tabelle 17: Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Zusammenfassung der getesteten Parameter  
Beobachtungszeitraum: 24 Stunden; Zumischungsverfahren
- Tabelle 18: Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Zusammenfassung der getesteten Parameter  
Beobachtungszeitpunkt: Zeitpunkt sofort nach dem Zuspritzen; Zuspritzungsverfahren
- Tabelle 19: Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung;  
Zusammenfassung der getesteten Parameter  
Beobachtungszeitpunkt: Zeitpunkt sofort nach dem Zuspritzen; Zuspritzungsverfahren
- Tabelle 20: Überblick über derzeit für die Small-volume Resuscitation zugelassene Präparate  
Stand: Oktober 2004  
(Ländernamen nach Alphabet geordnet)
- Tabelle 21: Auflistung der im Rahmen der Kompatibilitätsprüfung getesteten Medikamente  
mit Handelsname, Wirkstoff/Bestandteil, Indikation und Wirkung  
(offizielle Herstellerangaben: Arzneimittel – Fachinformation)

## 1 Einleitung

Im Jahre 2002 verstarben in Deutschland 6917 Personen an den Folgen eines Verkehrsunfalls.<sup>78</sup> Nach wie vor steht der Tod nach einem Verkehrsunfall bei Personen zwischen 15 und 25 Jahren an zweiter Stelle von allen Todesursachen in dieser Altersgruppe, trotz zunehmender Verbesserung der präklinischen Versorgung von traumatisierten Patienten.<sup>78</sup> Die häufigste relevante Verletzung in der Altersgruppe 15 – 25 Jahre ist das Thoraxtrauma, gefolgt vom Extremitätentrauma, Schädel – Hirn - Trauma und dem Abdominaltrauma.<sup>2</sup>

Hypovolämie und Schockdauer mit der damit verbundenen Störung im Bereich der Mikrozirkulation sind zwei Faktoren, die entscheidend die Prognose eines traumatisierten Patienten beeinflussen.<sup>34</sup> Bei der präklinischen Versorgung eines kritisch kranken Patienten kommt es darauf an, die durch Blutverlust sowie Gewebstrauma und Ischämie ausgelösten Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation so schnell wie möglich zu normalisieren, um dem Risiko des Entstehens von Organfunktionsstörungen bis hin zum Multiorganversagen (MOV) vorzubeugen.<sup>34</sup>

In den letzten Jahren hat sich bei Traumapatienten als neues Konzept für die Primärtherapie der schweren Hypovolämie die intravenöse Bolusgabe einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung etabliert. Diese Form der Initialtherapie beim schwerstverletzten Patienten wird als **Small-volume Resuscitation (SVR)** bezeichnet und hat sich in einer Reihe von Untersuchungen als praktikabel und effektiv erwiesen.<sup>Übersicht bei 30,35</sup>

Durch Erteilung der Zulassung für hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen zur Therapie des traumatisch – hämorrhagischen Schocks, hat das Konzept der Small-volume Resuscitation in Südamerika und Mitteleuropa klinische Relevanz erhalten.<sup>36</sup>

### **Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung**

Die Small-volume Resuscitation ist als Primärtherapie einer schweren Hypovolämie durch peripher venöse Bolusinfusion (2 - 5 Minuten) von ca. 4ml/kg KG (beim Erwachsenen ca. 250 ml) einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung definiert.<sup>30</sup> Entscheidend für die Wirkung ist die schnelle intravenöse Infusion, wodurch es zu einer raschen Erhöhung der Plasmaosmolarität kommt. Hierdurch wird ein osmotischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum sowie an Zellmembranen aufgebaut.<sup>34,49</sup>

Das Konzept der Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung berücksichtigt in besonderem Maße die pathophysiologischen Veränderungen der Mikrozirkulation im Schock.<sup>34</sup> Aufgrund ihrer spezifischen Wirkung auf mikrozirkulatorischer und zellulärer Ebene mit Erhöhung des Sauerstoffangebots im Gewebe und Steigerung der Sauerstoffaufnahme haben hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen in der präklinischen Versorgung von traumatisierten Patienten einen großen Stellenwert erlangt.<sup>34</sup> Das Konzept der Small-volume Resuscitation wird als wichtiger Bestandteil im Hinblick auf eine Verbesserung der Prognose schwersttraumatisierter Patienten diskutiert.<sup>32,36</sup>

Die Indikation für die Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung liegt in der Primärtherapie des traumatisch - hämorrhagischen Schocks.<sup>30</sup> Die spezifischen Wirkmechanismen, die heute im Zusammenhang mit der Small-volume Resuscitation gesichert sind, lassen aber den Einsatz der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen auch in anderen Gebieten, wie z.B. der Kardio- und Gefäßchirurgie sowie der Intensivmedizin, sinnvoll und attraktiv erscheinen.<sup>15,30</sup>

## **Charakteristika und Wirkmechanismen hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen**

Hyperosmolare Lösungen sind Lösungsvarianten, welche durch einen hohen Anteil an osmotisch wirksamen Bestandteilen charakterisiert sind. Im Rahmen der Small-volume Resuscitation haben sich aufgrund zahlreicher experimenteller Untersuchungen und klinischer Befunde hyperosmolare Kochsalzlösungen mit einer Konzentration von 7,2 – 7,5% etabliert.<sup>Übersicht bei 30</sup>

Der hyperosmolaren Lösung werden Kolloidanteile (6 - 10% Dextran 60 oder 70, 6 – 10% HES 200/0.5 oder 200/0.62) beigemischt. Die Überlegung für diese Kombination beruhte primär darauf, die Volumenwirkung des hyperosmolaren Anteils durch die Beigabe eines Kolloids zu verlängern. In Untersuchungen hat sich darüber hinaus die Überlegenheit dieser Kombination im Hinblick auf Kreislauffeffekt und Überlebensrate, verglichen mit der Applikation einer alleinigen hyperosmolaren Infusionsvariante, bestätigt.<sup>Übersicht bei 30</sup>

Die rasche Mobilisierung extravasaler Flüssigkeit aus dem intrazellulären (Erythrozyten, Endothelzellen) und interstitiellen Raum in den Intravasalraum (sog. „endogene Flüssigkeitsmobilisation“) wird als Hauptursache für den ausgeprägten Kreislauffeffekt nach Bolusinfusion hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen angesehen.<sup>49</sup>

Folgende weitere Mechanismen werden für den Kreislauffeffekt nach Small-volume Resuscitation und die Wirkung auf die Mikrostrombahn diskutiert<sup>36,57</sup>:

- Periphere Gefäßdilataion
- Hämodilution mit Verbesserung der Blutfluidität
- Wiederherstellung bzw. Steigerung der physiologischen Vasomotion
- Reduktion der postischämischen Leukozytenadhärenz am Endothel vor allem postkapillärer Venolen.

## **Mögliche Risiken von hyperosmolaren Kochsalz- Kolloidlösungen**

Nach schneller Infusion (2 – 5 Minuten) einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung ist initial ein kurzzeitiger Blutdruckabfall beschrieben worden. Ursache hierfür scheint die kurzfristige Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes durch Freisetzung von vasodilatierenden Substanzen aus dem Gefäßendothel zu sein.<sup>11</sup>

Hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen können Elektrolytverschiebungen und Elektrolytungleichgewichte provozieren. Im Hinblick auf Natrium- und Chloridionen stellt dies jedoch den physiologischen Wirkmechanismus der Small-volume Resuscitation dar. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten nach Applikation einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung vorübergehend hohe Natrium- und Chloridwerte im Blut, sowie eine hohe Serumosmolarität aufweisen (bei der einmaligen Bolusgabe werden ca. 300 mmol Natrium und ca. 300 mmol Chlorid verabreicht): Innerhalb von 24 Stunden nach Gabe einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung kann eine weitgehende Normalisierung dieser Laborparameter beobachtet werden.<sup>48</sup>

Hypernatriämie bei gleichzeitig sich entwickelnder Hypokaliämie (besonders bei vorbestehenden Dehydratationszuständen), Hämolyse und Hämoglobinurie sowie infolge von Elektrolytverschiebungen veränderte Gerinnungszeiten und Plättchenaggregation sind weitere theoretisch denkbare Nebenwirkungen. Sie stehen allesamt in Zusammenhang mit der hyperosmolaren Kochsalzlösung und sind in tierexperimentellen Studien analysiert worden. Ihre Relevanz für die Praxis wird allerdings kontrovers diskutiert.<sup>54,67,97</sup>

Infolge der Beimengung eines Kolloids (Dextran bzw. Hydroxyethylstärke) zur hyperosmolaren Kochsalzlösung können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auftreten, zudem Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Blutgruppeneigenschaften, Gerinnungsveränderungen sowie die Speicherung des Kolloids im Gewebe.<sup>10,16,80</sup> Aufgrund epidemiologischer Daten wie auch aufgrund der Erfahrungen nach Anwendung der Small-volume Resuscitation bei schwerstverletzten Traumapatienten ist das Risiko des Auftretens von Unverträglichkeitsreaktionen speziell im Schock vermutlich als klinisch nicht relevant einzustufen.<sup>42</sup>

## Wechselwirkungen von Medikamenten

Medikamenteninteraktionen können sowohl in vitro durch pharmazeutische Interaktionen, als auch in vivo durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen auftreten.<sup>52,59,71,105</sup> Pharmazeutische Interaktionen (z.B. Thiopental und Suxametonium) werden von den physiko – chemischen Eigenschaften der verwendeten Wirkstoffe bestimmt.<sup>52,59,71,105</sup> Pharmakodynamische Interaktionen (z.B. Propranolol und Terbutalin) können aus kompetitivem Synergismus oder Antagonismus, funktionellem Synergismus oder Antagonismus, oder aus Änderung von Rezeptoreigenschaften resultieren.<sup>52,59,71,105</sup> Pharmakokinetische Interaktionen (z.B. Ciprofloxacin und Sucralfat) treten bei Resorption, Verteilung, Metabolismus sowie Elimination auf.<sup>52,59,71,105</sup>

Aus präklinischen retrospektiven Untersuchungen ist bekannt, dass bei der Versorgung von kritisch kranken Patienten in der Notfallmedizin in der Regel mehrere Medikamente gleichzeitig oder kurz nacheinander appliziert werden.<sup>50</sup> Die Notwendigkeit der gleichzeitigen Gabe der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und kreislaufwirksamen Medikamenten und/oder Analgetika wie auch Anästhetika über denselben venösen Zugangsweg entsteht bei der präklinischen Versorgung oftmals durch die Tatsache, dass Traumapatienten über schlechte Venenverhältnisse oder über peripher kollabierte Venen verfügen.<sup>32</sup> Dadurch sind traumatisierte Patienten potenziell besonders exponiert, unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Medikamenteninteraktionen zu erleiden. Gleiches gilt für Intensivpatienten, die zur Therapie oft eine Vielzahl unterschiedlicher Medikamente benötigen.<sup>105</sup>

Ungeklärt ist bis heute, inwiefern und ob überhaupt eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und gleichzeitig über denselben venösen Zugangsweg applizierten Medikamenten auftritt.

## **Gegenstand der Untersuchung**

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals eine Kompatibilitätsprüfung zwischen den in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> und 32 Medikamenten aus dem notfall- und intensivmedizinischen Bereich durchgeführt. Die untersuchten Medikamente werden routinemäßig in der Notfallmedizin und in der Intensivmedizin bei der Versorgung von kritisch kranken Patienten eingesetzt.<sup>50</sup> Sie dienen der Therapie der hämodynamischen Instabilität, der Schmerztherapie bzw. der Narkoseeinleitung.

Untersucht wurde sowohl das Zumischen jedes dieser Arzneimittel zum gesamten Volumen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung, als auch das Zuspritzen der Arzneimittel in das Schlauchsystem bei laufender hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidinfusion. Bei beiden Verfahren wurde auch die Kompatibilität zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> getestet. Die vorliegende Untersuchung erfolgte entsprechend der Vorgehensweise einer Kompatibilitätsprüfung von Arzneimitteln<sup>1</sup>, wobei die Parameter Färbung, Trübung, Fällung, pH – Wert, Titrationsazidität, Spektralfotometrie und Filtration analysiert wurden.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Für die Small-volume Resuscitation in Deutschland zugelassene Präparate

Für die Small-volume Resuscitation haben in Deutschland die hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen RescueFlow<sup>®</sup> (7,5% NaCl/6% Dextran 70) im August 1999 und HyperHAES<sup>®</sup> (7,2% NaCl/6% HES 200.000/0,5) im September 2000 ihre Zulassung erhalten. Nachfolgend werden die Charakteristika für HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> dargestellt. Einen Überblick über beide Infusionslösungen bieten die **Abbildungen 1** und **2** sowie die **Tabellen 1** und **2**.

## 2.1.1 HyperHAES®



**Abbildung 1:** HyperHAES®  
(Fresenius Kabi Deutschland  
GmbH, Bad Homburg v.d.H.)  
(Seit Juni 2002 in freeflex – Beuteln erhältlich.)

Elektrolytkonzentration	7,2% NaCl
Natriumgehalt	1232 mmol/l
Chloridgehalt	1232 mmol/l
Theoretische Osmolarität	2464 mosmol/l
pH-Wert	3,5-6,0
Kolloid	Hydroxyethylstärke
Mittleres Molekulargewicht	200.000
Substitutionsgrad	0,40-0,55
Kolloidkonzentration	6%
Gehalt	60g/l
Kolloidosmotischer Druck (KOD)	ca. 36 mmHg
Volumenmenge	250 ml
Applikationsdosis	ca. 250 ml (ca. 4ml/kg KG)
Indikationen	Initialtherapie der akuten Hypovolämie und des Schocks
Besondere Warnhinweise	Interferenz mit der Pankreatisdiagnostik nach Gabe von Hydroxyethylstärke möglich
Hersteller	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Straße 1 61346 Bad Homburg v.d.H. Deutschland

**Tabelle 1:** Zusammengefasste Arzneimittelinformation und Charakteristika der in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung HyperHAES® (offizielle Herstellerangaben)<sup>35</sup>

## 2.1.2 RescueFlow®



**Abbildung 2:** RescueFlow®  
(BioPhausia AB, Uppsala,  
Schweden)

Elektrolytkonzentration	7,5% NaCl
Natriumgehalt	1283 mmmol/l
Chloridgehalt	1283 mmmol/l
Theoretische Osmolarität	2567 mosmol/l
pH-Wert	3,5-7,0
Kolloid	Dextran
Mittleres Molekulargewicht	70.000
Substitutionsgrad	-
Kolloidkonzentration	6%
Gehalt	60g/l
Kolloidosmotischer Druck (KOD)	ca. 70 mmHg
Volumenmenge	250 ml
Applikationsdosis	250 ml
Indikationen	In der akuten Situation nach einem Unfall, zur initialen Behandlung von Blutverlust und Blutdruckabfall
Besondere Warnhinweise	Vorbehandlung mit monovalentem Dextran (Promit®) mindert das Risiko dextranbedingter, anaphylaktischer Reaktionen
Hersteller	BioPhausia AB SE-741 74 Uppsala Schweden

**Tabelle 2:** Zusammengefasste Arzneimittelinformation und Charakteristika der in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung RescueFlow® (offizielle Herstellerangaben)<sup>35</sup>

## **2.2 Kompatibilitätsprüfung**

In der Notfallmedizin und in der Intensivmedizin werden sehr häufig unterschiedliche Medikamente und Infusionslösungen nebeneinander- und/oder gleichzeitig zur Therapie von kritisch kranken Patienten eingesetzt. Eine potenzielle Gefahr, auf die hierbei oft hingewiesen wird, ist die Möglichkeit des Auftretens von Inkompatibilitäten zwischen den zu applizierenden Medikamenten. Inkompatibilitäten können dabei sowohl beim Zumischen, als auch beim Zuspritzen auftreten. In dieser Studie wurden die beiden für die Small-volume Resuscitation in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES® und RescueFlow® mit 32 Medikamenten aus dem notfall- und intensivmedizinischen Bereich auf Kompatibilität beim jeweiligen Zumischen und Zuspritzen getestet. Sämtliche Untersuchungen wurden an der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München, Großhadern, durchgeführt.

### **2.2.1 Definitionen**

In der Folge werden einige Begriffe zum Thema Kompatibilität kurz erläutert.

#### **2.2.1.1 Inkompatibilitäten**

Hierunter versteht man Veränderungen, die in einem Arzneimittelgemisch bereits vor der Anwendung am Patienten durch physikalisch-chemische Reaktionen eingetreten sind und dadurch das Arzneimittelgemisch für eine Verabreichung ungeeignet machen.<sup>1</sup> Derartige Veränderungen lassen sich z. B. bei der gleichzeitigen Gabe von Thiopental und Suxamethonium beobachten.

#### **2.2.1.2 Mischinfusion**

Eine Mischinfusion ist eine Arzneimittelkombination, die entweder durch Zumischen eines Medikamentes zum gesamten Volumen einer Trägerlösung oder durch Zuspritzen in ein Schlauchsystem einer laufenden Infusionslösung erhalten werden kann.<sup>1</sup>

#### **2.2.1.3 Infusionsmischung**

Hierunter versteht man die simultane Applikation zweier oder mehrerer Infusionslösungen über Y- oder andere Verbindungsstücke.<sup>1</sup>

### 2.2.2 Arten von Inkompatibilitäten

Im Wesentlichen spielen vier Arten von Inkompatibilitäten eine Rolle<sup>1</sup>:

- Chemische Inkompatibilität
- Physikalische Umsetzung
- Unverträglichkeit durch Energieeinfluss
- Unverträglichkeit wegen Luftzutritt

### 2.2.3 Inkompatibilitätstypen

Zwei Inkompatibilitätstypen werden unterschieden<sup>1</sup>:

- sichtbare (manifeste) Inkompatibilitäten und
- larvierte Inkompatibilitäten.

Sichtbare Inkompatibilitäten sind makroskopisch fassbare Veränderungen, wie beispielsweise: Färbung, Fällung, Trübung, Entmischung oder Gasbildung.<sup>1</sup>

Larvierte Inkompatibilitäten sind visuell nicht zu erkennen. Sie sind nur mithilfe instrumenteller Analytik, wie pH-Messung, Spektrometrie, Chromatografie oder Filtration nachweisbar.<sup>1</sup>

## 2.2.4 Zur Kompatibilitätsprüfung verwendete Medikamente

Eine genaue Auflistung der in dieser Untersuchung zur Kompatibilitätsprüfung verwendeten Medikamente mit Handelsname, Wirkstoffangabe und Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmen, zeigt **Tabelle 3**.

HANDELSNAME	WIRKSTOFF/BESTANDTEILE	PHARMAZEUTISCHES UNTERNEHMEN
Diazepam – ratiopharm®	Diazepam	ratiopharm GmbH, Ulm/Donautal
Dipidolor®	Piritramid	Janssen – Cilag GmbH, Neuss
Disoprivan® 1%	Propofol	AstraZeneca GmbH, Wedel
Disoprivan® 2%	Propofol	AstraZeneca GmbH, Wedel
Dormicum® V 5mg/5ml	Midazolamhydrochlorid	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen
Etomidat® – Lipuro	Etomidat	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Fentanyl® – Janssen	Fentanyldihydrogencitrat	Janssen – Cilag GmbH, Neuss
Glucose 5 Braun; Glucose 5 pfrimmer	Glucose-Monohydrat	B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim
Glucose 10 pfrimmer	Glucose-Monohydrat	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim
Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma; Glucose – Lösung 20%	Glucose-Monohydrat	Delta-Pharma GmbH, Pfullingen; Serag – Wiessner KG, Naila
Glucose 50%	Glucose-Monohydrat	Eifelfango GmbH & Co. KG chem.-pharm. Werke, Bad Neuenahr-Ahrweiler
Haemaccel® 35	Polygelin	Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Frankfurt am Main
HAES – steril® 6%	HES 6% 200.000/0,5	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.
HAES – steril® 10%	HES 10% 200.000/0,5	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.
Hypnomidate®	Etomidat	Janssen – Cilag GmbH, Neuss
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	Natriumchlorid	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Ketanes®	Ketaminhydrochlorid	Parke-Davis GmbH, Freiburg
Ketanes® S	Ketaminhydrochlorid	Parke-Davis GmbH, Freiburg
Lidocard B. Braun 2%	Lidocainhydrochlorid	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	10% Dextran 40.000	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	6% Dextran 70.000	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.
Macrodex® 6%	6% Dextran 60.000	Pharmalink AB Upplands Väsby, Schweden
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	Midazolamhydrochlorid	ratiopharm GmbH, Ulm/Donautal
Morphin Merck 10	Morphinhydrochlorid	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	Natriumhydrogencarbonat	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Promit®	Dextran 1	Pharmalink AB Upplands Väsby, Schweden
Rheomacrodex® 10%	10% Dextran 40.000	Pharmalink AB Upplands Väsby, Schweden
Ringer - Laktat – Infusionslösung B. Braun	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , Na-Lac	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Stesolid®	Diazepam	Dumex GmbH c/o Alpharma-Isis GmbH & Co. KG, Langenfeld
Trapanal®	Thiopental-Natrium	Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz
Tutofusin®	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , MgCl <sub>2</sub>	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim
Voluven®	HES 6% 130.000/0,4	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H.

**Tabelle 3:** Zur Kompatibilitätsprüfung verwendete Medikamente

## 2.3 Untersuchungsmethode

In diesem Abschnitt wird das genaue Prozedere erläutert, nach dem die Prüfung der Kompatibilität der Mischinfusionen, bestehend aus den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und den aus dem Bereich der Notfall- und Intensivmedizin gewählten Medikamenten, vorgenommen wurde.

### 2.3.1 Prüfungsmodalitäten

Die Prüfungen wurden so durchgeführt, wie es dem Verfahren und den Gegebenheiten bei der Verabreichung von Infusionslösungen entspricht<sup>1</sup>:

- Keine septischen Bedingungen
- Aufbewahren des Mischansatzes bei Raumtemperatur
- Kein Lichtschutz, aber auch kein direktes Sonnenlicht
- Gelegentliches Schwenken zwischen den Messungen, um das Durchperlen mit Luft während der Infusionsdauer zu simulieren

### 2.3.2 Zumischungen

Alle Zumischungen wurden durch Zufügen einer vorher definierten Medikamentenmenge (siehe dazu **Tabelle 4**) in die zu untersuchende Originallösung (Trägerlösung) von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> hergestellt. Vor der Zumischung wurde die entsprechende Menge an später zugefügtem Pharmakon aus der Trägerlösung HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> entfernt. Dies war nötig, da in den Infusionsbehältnissen der HyperHAES<sup>®</sup> - und RescueFlow<sup>®</sup> - Lösungen zu wenig Platz für zusätzliches Volumen vorhanden war und außerdem die Verwendung von Originalinfusionsbehältnissen als Anforderung an eine Kompatibilitätsprüfung gilt.

HANDELSNAME	ORIGINAL ABPACKUNG/ KONZENTRATIONEN	ZUGEFÜGTE ARZNEIMITTMENGE BEIM ZUMISCHEN
Diazepam – ratiopharm®	10 mg = 2 ml	10 mg/2 ml
Dipidor®	15 mg = 2 ml	15 mg/2 ml
Disoprivan® 1%	10 mg = 1 ml	200 mg/20ml
Disoprivan® 2%	20 mg = 1 ml	200 mg/10ml
Dormicum® V 5mg/5ml	5 mg = 5 ml	10 mg/10ml
Etomidat® – Lipuro	20 mg = 10 ml	20 mg/10 ml
Fentanyl® – Janssen	0,05 mg = 1 ml	0,5 mg/10 ml
Glucose 5 Braun	500 ml	100 ml
Glucose 10 pfrimmer	500 ml	50 ml
Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	100 ml	50 ml
Glucose 50%	10 ml	10 ml
Haemaccel® 35	500 ml	100 ml
HAES – steril® 6%	500 ml	100 ml
HAES – steril® 10%	500 ml	100 ml
HyperHAES®	250 ml	125 ml
Hypnomidate®	20 mg = 10 ml	20 mg/10 ml
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	500 ml	100 ml
Ketanest®	200 mg = 20 ml	200 mg/20 ml
Ketanest® S	100 mg = 20 ml	100 mg/20 ml
Lidocard B. Braun 2%	100 mg = 5 ml	100 mg/5 ml
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	500 ml	100 ml
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	500 ml	100 ml
Macrodex® 6%	100 ml	100 ml
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	15 mg = 3 ml	15 mg/3 ml
Morphin Merck 10	10 mg = 1 ml	10 mg/1 ml
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	100 ml	20 ml
Promit®	20 ml	20 ml
RescueFlow®	250 ml	125 ml
Rheomacrodex® 10%	500 ml	100 ml
Ringer - Laktat – Infusionslösung B. Braun	1000 ml	100 ml
Stesolid®	10 mg = 2 ml	10 mg/2 ml
Trapanal®	500 mg = 20 ml	500 mg/20 ml
Tutofusin®	500 ml	100 ml
Voluven®	500 ml	100 ml

**Tabelle 4:** Zugefügte Arzneimittelmengen beim Zumischen

Um beim Zumischungsverfahren alle möglichen Inkompatibilitätsarten (sichtbare und larvierte) berücksichtigen und letztlich nachweisen zu können, kamen folgende Parameter zur Testung<sup>1</sup>:

- Färbung
- Trübung oder Fällung
- pH – Wert
- Titrationsazidität
- Spektrofotometrie
- Dünnschichtchromatografie
- Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC)
- Filtration

Das Verfahren der Filtration wurde in dieser Arbeit neu zur Prüfung aufgenommen, unter der Vorstellung, dass es wie die Dünnschichtchromatografie bzw. die HPLC oder die Spektrofotometrie, die Kategorie „larvierte Inkompatibilitäten“ repräsentiert. Mithilfe dieses Verfahrens lassen sich Interaktionen, wie z.B. Kristallbildungen, Ausfällungen oder Zersetzungen zwischen den beteiligten Arzneimitteln nachweisen.

Dafür wurde auf die Prüfung mittels Dünnschichtchromatografie und HPLC in dieser Studie wegen der Charakteristik der untersuchten Lösungen und des Vorliegens anderer eindeutiger Parameter für die Unverträglichkeitsprüfung verzichtet.

Die einzelnen Parameter und ihre Verfahren werden nachfolgend erläutert:

### 2.3.2.1 Färbung

Die Beurteilung von farblichen Veränderungen der einzelnen Arzneimittelkombinationen wurde an zuvor festgelegten Zeitpunkten (sofort nach dem Zumischen, nach 2 Stunden, nach 6 Stunden und nach 24 Stunden), über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 24 Stunden, auf zweierlei Art und Weise vorgenommen:

Einerseits wurden Farbveränderungen, die mit bloßem Auge sichtbar waren, protokolliert und andererseits wurde dies ergänzt, durch spektral fotometrische Messungen (*Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometer, Varian Deutschland GmbH, Darmstadt*) über Extinktionsänderungen bei 420 nm Wellenlänge. Außerdem wurden die hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> alleine, d.h. ohne Zugabe eines Medikaments, sowohl visuell als auch spektral fotometrisch (*Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometer, Varian Deutschland GmbH, Darmstadt*) bei 420 nm Wellenlänge beurteilt.

### 2.3.2.2 Trübung oder Fällung

Hierbei wurde analog zu dem Untersuchungspunkt „Färbung“ verfahren. Allerdings wurden spektral fotometrische Messungen (*Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometer, Varian Deutschland GmbH, Darmstadt*) der Extinktion bei einer Wellenlänge von 550 nm durchgeführt.

### 2.3.2.3 pH - Wert

Alle pH - Messungen wurden mit einem Referenz - pH – Meter (*PHM93, Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark*) durchgeführt (**Abbildung 3**). Als Elektrode wurde eine „Red Rod“ kombinierte pH – Elektrode (*pHC2001, Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark*) eingesetzt. Die pH – Werte wurden bei den Zumischungen als jeweilige Ausgangswerte von den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> ermittelt, außerdem sofort nach dem Zumischen eines Arzneimittels sowie nach 2, 6 und 24 Stunden.

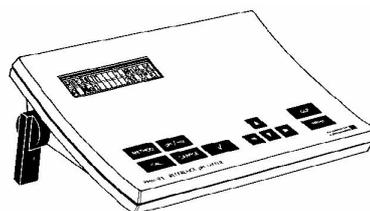


Abbildung 3: PHM93

Bild: Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark

#### 2.3.2.4 Titrationsazidität

Der Begriff Titrationsazidität bezeichnet die Menge an Lauge in  $\mu\text{mol}$ , die in eine Probe einer Mischinfusion zutitriert werden muss, um den Ausgangs - pH - Wert der zu testenden Lösung, in diesem Fall der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup>, zu erhalten.

Auf einen Magnetrührer (*IKAMAG<sup>®</sup> RCT basic, IKA<sup>®</sup> - Werke GmbH & Co KG, Staufen*) wurde ein 30 ml fassendes Probengefäß mit sich darin befindlichem Magnetührstäbchen (kreuzförmig) aufgebaut. Neben dem Magnetrührer (*IKAMAG<sup>®</sup> RCT basic, IKA<sup>®</sup> - Werke GmbH & Co KG, Staufen*) befand sich ein Referenz - pH - Meter (*PHM93, Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark*) mit „Red Rod“ kombinierter pH – Elektrode (*pHC2001, Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark*). Sofort nach dem Zumischen wurden 20 ml aus der zu untersuchenden Mischinfusion entnommen und in das Probengefäß gefüllt. Dann wurde die „Red Rod“ kombinierte pH – Elektrode (*pHC2001, Radiometer Analytical A/S, Kopenhagen, Dänemark*) in die Probe eingetaucht und der Magnetrührer (*IKAMAG<sup>®</sup> RCT basic, IKA<sup>®</sup> - Werke GmbH & Co KG, Staufen*) eingeschaltet. Anschließend wurde unter permanenter Magnetührung mittels einer Kolbenhubpipette (*Eppendorf Reference<sup>®</sup> variabel Pipette, Eppendorf – Netheler – Hinz GmbH, Hamburg*) mit 0.0001N – und/oder 0.001N – und/oder 0.01N – und/oder 0.1N – und/oder 1.0N – Natronlauge die Probe schrittweise auf den Ausgangs - pH – Wert der jeweiligen Infusionslösung HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> titriert und dabei bei jedem Titrationsschritt der pH – Wert bestimmt.

Analog dazu wurde die Titrationsalkalität mit 0.0001N – und/oder 0.001N – und/oder 0.01N – und/oder 0.1N – und/oder 1.0N – Salzsäure ermittelt.

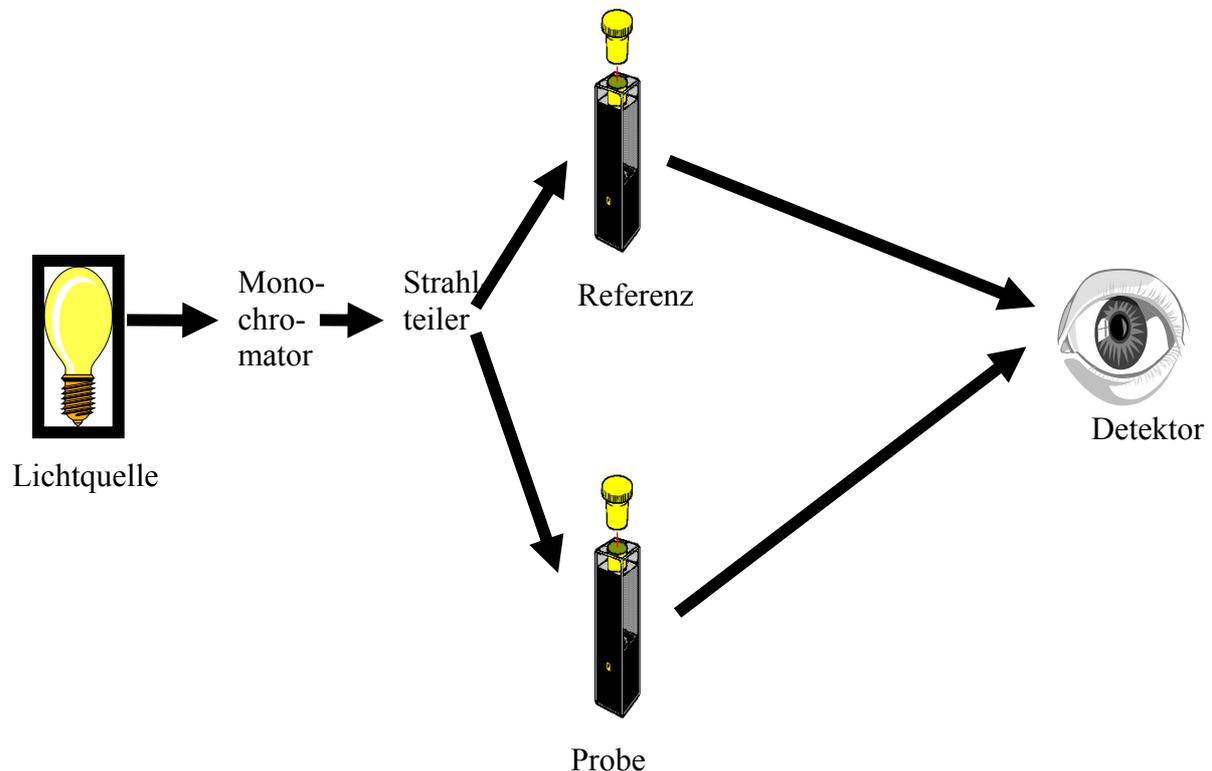
### 2.3.2.5 Spektrofotometrie

Alle spektral fotometrischen Messungen wurden mit einem Spektrofotometer (*Cary 100 Bio UV – Vis, Varian Deutschland GmbH, Darmstadt*) durchgeführt.

Dabei handelt es sich um ein Zweistrahlgerät, das 1946 von Howard Cary erfunden wurde.

Es besteht aus:

einer Lichtquelle, einem Monochromator, einem Strahlteiler, zwei Küvetten und einem Detektor (siehe **Abbildung 4**).



**Abbildung 4:** Prinzip der Funktionsweise eines Spektrofotometers

Bild: Varian Deutschland GmbH, Darmstadt

Das Prinzip der Spektrofotometrie besteht darin, Licht einer geeigneten Lichtquelle in zwei optische Wege aufzuteilen und durch zwei Küvetten zu leiten. Im Detektor wird schließlich die transmittierte Strahlung gemessen, indem die in der Probe absorbierte Strahlung bestimmt wird.

Die Aufteilung des Lichtes erfolgt durch einen Monochromator (Filter oder Prisma), der dabei monochromatisches Licht (= Licht einer Wellenlänge) erzeugt. Lichtquelle ist bei dem UV – Vis Spektrofotometer eine Quarz – Halogen – Lampe für das sichtbare Licht und eine Deuterium – Lampe für das UV – Licht. **Abbildung 5** stellt diese Lampen dar.



**Abbildung 5:** Lichtquelle des Cary 100 Bio UV – Vis Spektrofotometers. *Links:* Quarz – Halogen – Lampe für das sichtbare Licht, *Rechts:* Deuterium – Lampe für das UV - Licht  
**Bilder:** Varian Deutschland GmbH, Darmstadt

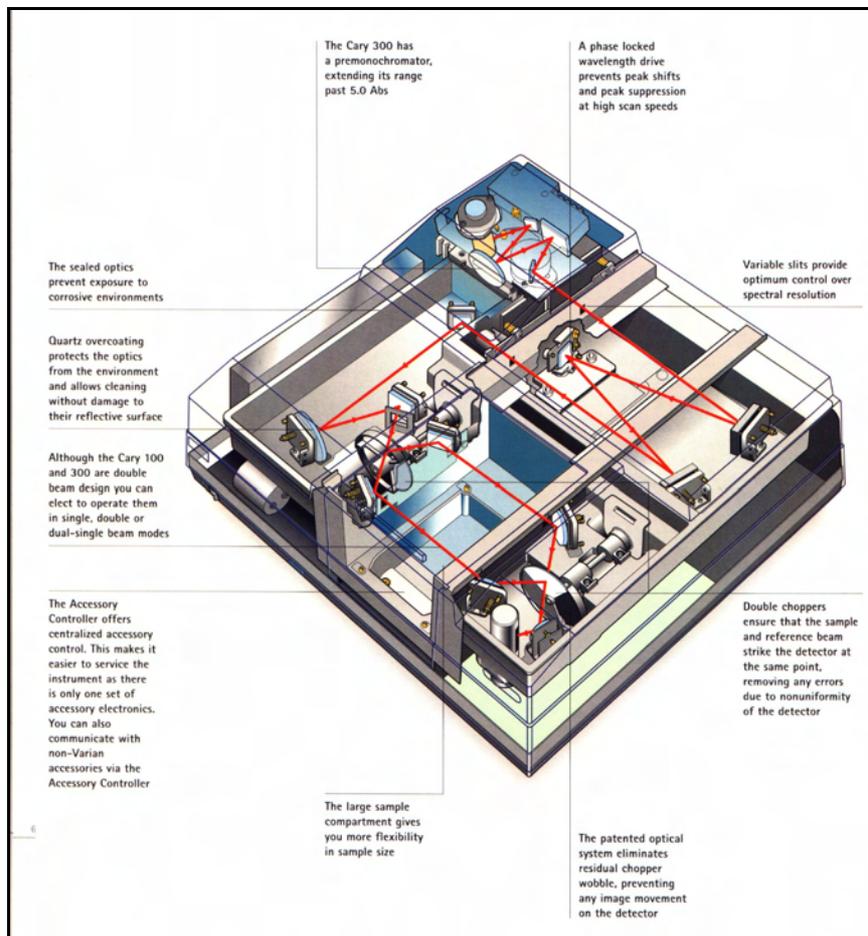
Die verwendeten Küvetten (*Makro 100, Hellma GmbH & Co KG, Müllheim*) sind speziell angefertigte, quaderförmige Gefäße aus Quarzglas Suprasil, mit einer Schichtdicke von 10 mm und einer Außenhöhe von 45 mm. Die zu untersuchende Probe befindet sich nur in einer Küvette, während die andere Küvette (Referenzküvette) lediglich die Grundsubstanz enthält. Die durch die Küvetten gelangenden Lichtstrahlen werden unterschiedlich von den Messlösungen in ihrer Intensität verändert. Diese Veränderungen erfolgen durch Reflexion (R), Absorption (A) und Transmission (T). Nach dem Durchlauf durch die Küvetten gelangen die Strahlen weiter in den Registrierteil des Spektrofotometers, den Detektor, und werden dort mithilfe eines Computers ausgewertet. Den Detektor des Cary 100, einen Fotomultiplier (FMT), zeigt **Abbildung 6**.



**Abbildung 6:** Fotomultiplier  
**Bild:** Varian Deutschland GmbH, Darmstadt

Durch die Anwendung der Absorptionsmethode in der Spektrofotometrie lassen sich Extinktionsveränderungen erfassen, die bereits beim Vorgang des Zumischens eintreten (Extinktion  $E = -\log(T)$ ).

Den optischen Aufbau eines Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometers verdeutlicht **Abbildung 7**.



**Abbildung 7:** Optischer Aufbau eines Cary 100 Bio UV – Vis Spektralfotometers  
**Bild: Varian Deutschland GmbH, Darmstadt**

Bei den Zumischungen erfolgten alle Messungen sofort nach dem Zumischen eines Medikaments sowie nach 2, 6 und 24 Stunden. Die Genauigkeit der Messwerte lag bei vier Dezimalstellen hinter dem Komma. Bei jedem Untersuchungsvorgang wurde in einem Diagramm die Extinktion gegen die Wellenlänge aufgezeichnet und anschließend analysiert. Dabei wurden die einzelnen Extinktionsmaxima gesondert ausgewertet, indem per Computer die Maxima und deren zugehörige Wellenlängenwerte ausgemessen wurden. Als Scan – Bereich wurde eine Wavelength Range von 900 – 190 nm gewählt. Referenzlösung war bei den Messungen entweder HyperHAES<sup>®</sup> oder RescueFlow<sup>®</sup>.

### 2.3.2.6 Filtration

Die Filtration als Analyseverfahren für larvierte Inkompatibilitäten wurde in dieser Arbeit neu mit in die Liste der zu prüfenden Parameter aufgenommen, um Interaktionen, wie z.B. Kristallbildungen oder Ausfällungen zwischen den beteiligten Arzneimitteln nachweisen zu können.

Die Filtrationseinheit (*PALL Gelman Laboratory, Ann Arbor, USA*) bestand im Einzelnen aus folgenden Komponenten (siehe **Abbildung 8**):

- Glastrichter, Kapazität 300 ml
- Filter
- Glasverbindungskolben aus Mattglas
- Zange
- Glasfuß, Kapazität 1 Liter



**Abbildung 8:** Filtrationseinheit  
Bild: Waters GmbH, Eschborn

An diese Einheit wurde eine Membranpumpe (*MP 201 E, ILMVAC GmbH, Ilmenau*) angeschlossen.

Die genauen Schritte eines Filtrationsvorganges bei den Zumischungen werden im Folgenden erläutert:

Zunächst wurde das Ausgangsgewicht des Filters (*Cellulose Nitrate Filter, Sartorius AG, Göttingen*) bei Raumtemperatur ermittelt. Dazu wurde der Filter auf einer Waage (*MJ – 300, YMC Europe GmbH, Schermbeck/Weselerwald*) (Wägebereich: 310g, Ablesbarkeit: 0,001g) gewogen. Die Porengröße des Filters betrug 0,2 µm. Danach wurde der Inhalt einer Mischinfusion, der sich nach 24 Stunden Versuchsdauer noch in dem Behältnis von HyperHAES® bzw. RescueFlow® befand, komplett in den Glastrichter der Filtrationseinheit (*PALL Gelman Laboratory, Ann Arbor, USA*) eingefüllt und mithilfe der angeschlossenen Membranpumpe (*MP 201 E, ILMVAC GmbH, Ilmenau*) filtriert. Außerdem wurden alle zugemischten Arzneimittel in ihrer Reinform filtriert. Die Filtrationsmengen entsprachen hier den Zumischungsmengen. Nach dem Filtrationsvorgang wurde der Filter bei 37°C in einem Trockenschrank für 24 Stunden getrocknet und hinterher bei Raumtemperatur erneut gewogen. Abschließend wurde aus Ausgangsgewicht und Endgewicht durch Subtraktion das Nettogewicht des Filters errechnet.

Die verwendeten Filtergrößen entsprechen hinsichtlich ihrer Porengröße den häufig auf Intensivstationen eingesetzten Bakterienfiltern. Diese werden dort zum Abhalten von Mikroaggregaten und zur Minimierung des Kontaminationsrisikos eingesetzt.

### 2.3.3 Zuspritzungen

Bei der Versorgung von kritisch kranken Patienten, speziell in der Notfallmedizin, werden oftmals Medikamente zur Therapie der hämodynamischen Instabilität, zur Schmerztherapie, als auch zur Narkoseeinleitung in das Schlauchsystem einer laufenden Infusionslösung zugespritzt. Kreislaufstabilisierende Medikamente, Analgetika bzw. Anästhetika werden dabei innerhalb von 30 – 60 Sekunden appliziert und Volumenersatzmittel als Druckinfusion innerhalb von 5 – 20 Minuten. Hierbei besteht ein hohes Risiko für Medikamenteninteraktionen und damit unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Deshalb wurde das Verfahren des Zuspritzens in der vorliegenden Arbeit speziell untersucht.

Die Besonderheit dieses Untersuchungsteils bestand darin, standardisiert eine bestimmte Menge an Arzneimittel in einem entsprechenden Zeitraum (z.B. 20 ml Trapanal in 60 Sekunden) zu einer laufenden Infusionslösung von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> zuzuspritzen und dabei die Herstellerangaben hinsichtlich Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen zu beachten (Mengen- und Zeitangaben der zugefügten Arzneimittel beim Zuspritzen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst). Hierzu waren verschiedene Vorversuche notwendig.

HANDELSNAME	ORIGINAL ABPACKUNG/ KONZENTRATIONEN	ZUGEFÜGTE ARZNEIMITTMENGE BEIM ZUSPRITZEN	DAUER DER ARZNEIMITTELAPPLIKATION BEIM ZUSPRITZEN
Diazepam – ratiopharm®	10 mg = 2 ml	10 mg/2 ml	30 Sekunden
Dipidolor®	15 mg = 2 ml	15 mg/2 ml	30 Sekunden
Disoprivan® 1%	10 mg = 1 ml	200 mg/20ml	60 Sekunden
Disoprivan® 2%	20 mg = 1 ml	200 mg/10ml	60 Sekunden
Dormicum® V 5mg/5ml	5 mg = 5 ml	10 mg/10ml	30 Sekunden
Etomidat® – Lipuro	20 mg = 10 ml	20 mg/10 ml	30 Sekunden
Fentanyl® – Janssen	0,05 mg = 1 ml	0,2 mg/4 ml	30 Sekunden
Glucose 5 pfrimmer	500 ml	500 ml	10 Minuten
Glucose 10 pfrimmer	500 ml	500 ml	20 Minuten
Glucose - Lösung 20%	500 ml	500 ml	20 Minuten
Glucose 50%	10 ml	10 ml	60 Sekunden
Haemacel® 35	500 ml	500 ml	10 Minuten
HAES – steril® 6%	500 ml	500 ml	10 Minuten
HAES – steril® 10%	500 ml	500 ml	10 Minuten
HyperHAES®	250 ml	250 ml	5 Minuten
Hypnomidate®	20 mg = 10 ml	20 mg/10 ml	60 Sekunden
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	500 ml	500 ml	10 Minuten
Ketanesl®	200 mg = 20 ml	200 mg/20 ml	60 Sekunden
Ketanesl® S	100 mg = 20 ml	100 mg/20 ml	60 Sekunden
Lidocard B. Braun 2%	100 mg = 5 ml	100 mg/5 ml	2 Minuten
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	500 ml	500 ml	10 Minuten
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	500 ml	500 ml	10 Minuten
Macrodex® 6%	100 ml	100 ml	10 Minuten
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	15 mg = 3 ml	15 mg/3 ml	30 Sekunden
Morphin Merck 10	10 mg = 1 ml	10 mg/1 ml	30 Sekunden
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	100 ml	100 ml	10 Minuten
Promit®	20 ml	20 ml	2 Minuten
RescueFlow®	250 ml	250 ml	5 Minuten
Rheomacrodex® 10%	500 ml	500 ml	10 Minuten
Ringer - Laktat – Infusionslösung B. Braun	1000 ml	500 ml	10 Minuten
Stesolid®	10 mg = 2 ml	10 mg/2 ml	30 Sekunden
Trapanal®	500 mg = 20 ml	500 mg/20 ml	60 Sekunden
Tutofusin®	500 ml	500 ml	10 Minuten
Voluven®	500 ml	500 ml	10 Minuten

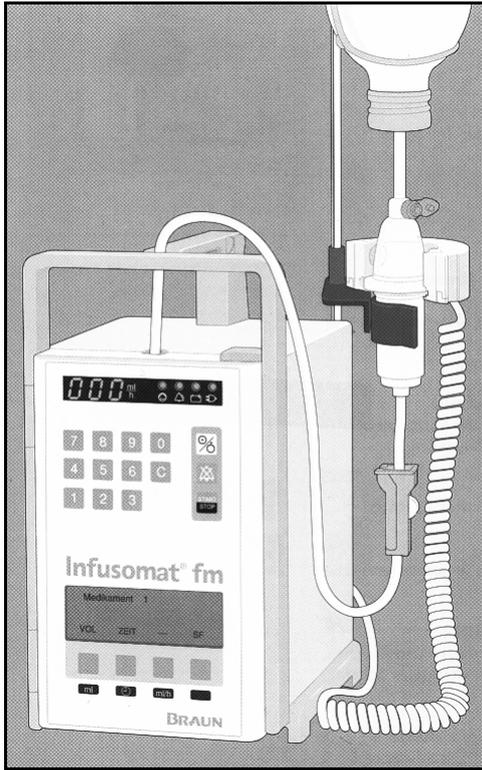
**Tabelle 5:**       Arzneimittelmenge beim Zuspritzen;  
Dauer der Zuspritzung

In diversen Vorversuchen wurden zunächst Druckinfusionssysteme und Spritzenpumpen eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass mithilfe der Druckinfusionssysteme keine kontinuierliche und damit standardisierte Applikation von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und mithilfe der Spritzenpumpen keine Gabe der Notfallmedikamente und der in der Intensivmedizin eingesetzten Medikamente nach oben genannten Vorgaben möglich war.

Des Weiteren wurde versucht, die Lösungen von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> ohne unterstützende Apparatur, d.h. allein über Infusionsleitungen, laufen zu lassen und dabei die Arzneimittel aus der Notfall- und Intensivmedizin zuzuspritzen. Auch hier waren die gewünschten Vorgaben nicht einzuhalten.

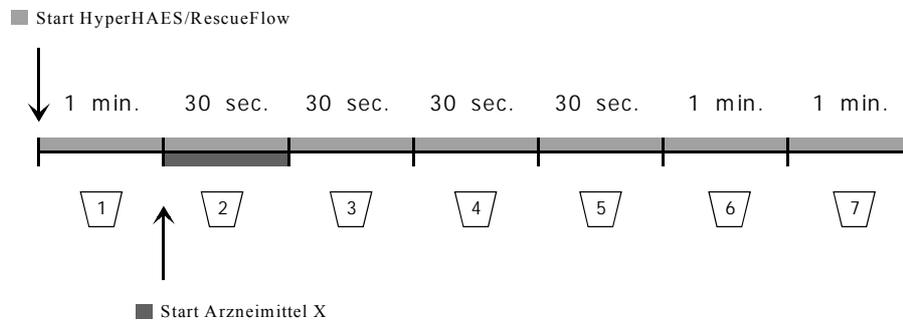
Als beste Methode stellte sich schließlich der Einsatz von Infusionspumpen in Kombination mit einem Zuspritzen der in der Notfall- und Intensivmedizin verwendeten Medikamente heraus, entweder per Infusionspumpe oder per Spritze.

Letztendlich wurden deshalb zur standardisierten Applikation der HyperHAES<sup>®</sup> - bzw. RescueFlow<sup>®</sup> - Lösungen drei Infusionspumpen (*Infusomat<sup>®</sup> fm*, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) (siehe **Abbildung 9**) über Infusomat<sup>®</sup> - Leitungen (B. Braun Melsungen AG, Melsungen), max - flo 4 – Wege – Hahn (*pvb medizintechnik gmbh & co kg, Kirchseeon*) und max - flo Infusion Set (*pvb medizintechnik gmbh & co kg, Kirchseeon*) sowie Heidelberger – Verlängerung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zusammenschaltet. Die Verabreichung der in der Notfall- und Intensivmedizin verwendeten Medikamente erfolgte entweder auch über ein Zusammenschalten von zwei bzw. drei Infusionspumpen (*Infusomat<sup>®</sup> fm*, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), ebenfalls mit Infusomat<sup>®</sup> - Leitungen (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) sowie max – flo 4 – Wege - Hahn (*pvb medizintechnik gmbh & co kg, Kirchseeon*) und max – flo Infusion Set (*pvb medizintechnik gmbh & co kg, Kirchseeon*) und Heidelberger – Verlängerung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen), oder über ein Zuspritzen mit 2, 5, 10 bzw. 20ml Spritzen (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) per Hand. Die Wahl der Spritzengröße richtete sich nach dem Injektionsvolumen (vgl. **Tabelle 5**).

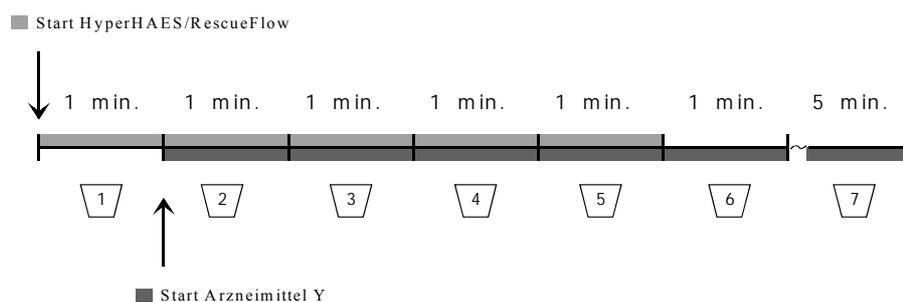


**Abbildung 9:** Infusomat<sup>®</sup> fm Braun; B. Braun Melsungen AG, Melsungen  
**Bild:** B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Die Einstellungen an den zusammenschalteten Infusionspumpen (*Infusomat<sup>®</sup> fm*, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) mit den HyperHAES<sup>®</sup> - bzw. RescueFlow<sup>®</sup> - Lösungen waren mit 999 ml/h auf eine Förderleistung von 250 ml Volumen mit 5 Minuten Laufzeit ausgerichtet. Die Programmierung der Infusionspumpen mit den Medikamenten aus der Notfall- und Intensivmedizin erfolgte nach den in **Tabelle 5** vorgegebenen Daten. Das von den Infusionspumpen (*Infusomat<sup>®</sup> fm*, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) geförderte Volumen wurde, zeitlich versetzt, in sieben bzw. elf Probengefäße mit jeweils einem Inhalt von 240 ml zur weiteren Analytik aufgefangen. Zur Veranschaulichung ist das Ablaufschema in **Abbildung 10** und **11** dargestellt. Beim Zusammenspritzen beider hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen waren elf Probengefäße in Gebrauch.



**Abbildung 10:** Ablaufschema für die Untersuchung des Zuspritzens eines Arzneimittels X (*innerhalb von 30 Sekunden*) zu einer über 5 Minuten laufenden HyperHAES<sup>®</sup>- bzw. RescueFlow<sup>®</sup>-Infusionslösung



**Abbildung 11:** Ablaufschema für die Untersuchung des Zuspritzens eines Arzneimittels Y (*innerhalb von 10 Minuten*) zu einer über 5 Minuten laufenden HyperHAES<sup>®</sup>- bzw. RescueFlow<sup>®</sup>-Infusionslösung

### **2.3.3.1 Färbung**

Die Analyse farblicher Veränderungen der zusammengespritzten Medikamente erfolgte für jede der sieben bzw. elf Probengefäße sofort nach dem Zuspritzen eines Medikamentes (analog 2.3.2.1).

### **2.3.3.2 Trübung oder Fällung**

Beurteilt wurden Veränderungen in allen sieben bzw. elf Probengefäßen, siehe 2.3.2.2 .

### **2.3.3.3 pH - Wert**

Die pH – Werte wurden aus den Infusionslösungen HyperHAES® bzw. RescueFlow® sowie den sieben bzw. elf Probengefäßen sofort nach dem Zuspritzen eines Arzneimittels ermittelt.

### **2.3.3.4 Titrationsazidität**

Die Bestimmung der Titrationsazidität wird laut Literaturangaben bei den Zuspritzungen als nicht sinnvoll erachtet und wurde deshalb in dieser Untersuchung nicht durchgeführt.<sup>1</sup>

### **2.3.3.5 Spektralfotometrie**

Spektral fotometrische Untersuchungen der sieben bzw. elf Probengefäße fanden sofort nach dem Zuspritzen eines der 32 untersuchten Medikamente statt.

### **2.3.3.6 Filtration**

Analoges Vorgehen, wie bei den Zumischungen:

Untersucht wurden die Inhalte aller sieben bzw. elf Probengefäße sofort nach dem Zuspritzen.

### 3 Auswertung

Um die bei den Zumischungen und Zuspritzungen gewonnenen Daten auswerten und später Aussagen über Kompatibilität bzw. Inkompatibilität der zusammengeführten Medikamente treffen zu können wurden alle Messergebnisse der geprüften Parameter zunächst in einen Auswertebogen eingetragen. Später wurden diese zum besseren Vergleich in Tabellen gegenübergestellt.

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte für die Parameter:

- Färbung
- Trübung oder Fällung
- pH – Wert
- Titrationsazidität
- Spektralfotometrie

sowohl bei den Zumischungen als auch bei den Zuspritzungen streng nach den Kriterien der Kompatibilitätsprüfung für Mischinfusionen.

Die Ergebnisse der Filtration wurden gesondert analysiert.

Kriterien für eine aufgetretene Inkompatibilität von zwei oder mehr Arzneimitteln umfassen folgende Punkte<sup>1</sup>:

- Eine Farbänderung gegenüber einer Vergleichslösung erstreckt sich über zwei bzw. mehr Stufen oder überschreitet einen zulässigen Wert oder es erhöht sich die Extinktion bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten, sofern nicht vom Hersteller eine allmähliche Farbvertiefung als unbedeutend für die beabsichtigte pharmakologische Wirkung bezeichnet wird.
- Eine Trübung oder Fällung ist visuell oder durch eine Extinktionserhöhung bei 550 nm feststellbar.
- Der pH –Wert differiert sofort nach dem Mischen um zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugegebenen Arzneimittels.

- Der pH –Wert ändert sich ab dem Zeitpunkt der Zugabe um mehr als 0,5 Einheiten.
- Die Titrationsazidität ändert sich ab dem Zeitpunkt der Zugabe.
- Eine Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum einer Verbindung beträgt mehr als 10%.
- Eine Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum einer Verbindung beträgt mehr als 2%.
- Ein Absorptionsmaximum wird verschoben oder es werden neue Maxima ausgebildet.

Eine Mischinfusion ist sofort bzw. nach 2, 6 oder 24 Stunden als inkompatibel anzusehen, wenn mindestens eines der aufgelisteten Kriterien erfüllt ist.<sup>1</sup>

Ausgewertet wurden auch die gemessenen pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup>. Die entsprechenden BoxPlots wurden mit dem Programm SigmaPlot Version 7.0 (*InstallShield Software Corporation, Schaumburg, Illinois, USA*) erstellt.

Zur besseren Übersicht wurden alle gewonnenen Daten einer durch Zumischung oder Zuspritzung hergestellten Mischinfusion in einem Auswertebogen aufgelistet (siehe Anhang: **Abbildung 12**).

## 4 Ergebnisse

In dieser Studie wurde zwischen den in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> und den am häufigsten in der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzten Medikamenten eine Kompatibilitätsprüfung durchgeführt. Dabei wurde auch die Kompatibilität zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> getestet. Geprüft wurde sowohl das Zumischen als auch das Zuspritzen.

### 4.1 Zumischungen

Alle Zumischungen wurden durch Zufügen einer zuvor definierten Medikamentenmenge in die zu untersuchende Originallösung (Trägerlösung) von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> hergestellt.

Bei dem Verfahren der Zumischung wurden Daten zu folgenden Parametern erhoben und ausgewertet:

- Färbung
- Trübung oder Fällung
- pH – Wert
- Titrationsazidität
- Spektralfotometrie
- Filtration

Die Ergebnisse werden für HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> zusammen dargelegt.

### 4.1.1 Färbung

Gelbfärbungen wurden visuell bei den Mischinfusionen von

- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Haemaccel<sup>®</sup> 35 und
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>

beobachtet.

Die Gelbfärbungen traten sofort nach dem jeweiligen Zumischen in die HyperHAES<sup>®</sup> - bzw. RescueFlow<sup>®</sup> - Infusionslösungen auf. Die Intensität der Gelbfärbungen veränderte sich während des gesamten Versuchszeitraums von 24 Stunden nicht.

Der Grund für die Gelbfärbungen liegt in der Eigenfarbe der zugemischten Medikamente, sodass die drei oben genannten Mischinfusionen nicht als inkompatibel gewertet wurden.

**Abbildung 13** zeigt die für die Gelbfärbungen verantwortlichen Arzneimittel.



**Abbildung 13:** Darstellung der untersuchten Medikamente, die bereits im Originalzustand eine Gelbfärbung aufweisen. *Links:* Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>, 10mg/2ml Ampulle, ratiopharm GmbH, Ulm/Donautal; *Mitte:* Haemaccel<sup>®</sup> 35, 500ml Plastikflasche, Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, Frankfurt am Main; *Rechts:* Trapanal<sup>®</sup>, 500mg/20ml Mischampulle, Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz

Analog der Vorgehensweise bei den Gelbfärbungen wurden die Weißfärbungen der Mischinfusionen von

- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 2%
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Stesolid<sup>®</sup>

beurteilt.

Die Weißfärbungen traten sofort nach dem jeweiligen Zumischen in die HyperHAES<sup>®</sup> - bzw. RescueFlow<sup>®</sup> - Infusionslösungen auf. Die Intensität der Weißfärbungen veränderte sich nicht während der Gesamtversuchsdauer von 24 Stunden. Die Weißfärbungen beruhten ebenso wie die Gelbfärbungen auf der Eigenfarbe der zugemischten Arzneimittel.

Die für die Weißfärbungen verantwortlichen Medikamente werden in **Abbildung 14** dargestellt.



**Abbildung 14:** Darstellung der untersuchten Medikamente, die bereits im Originalzustand eine Weißfärbung aufweisen. *Von links nach rechts abgebildet:* Disoprivan<sup>®</sup> 1%, 200mg/20ml Ampulle (10mg = 1ml), AstraZeneca GmbH, Wedel; Disoprivan<sup>®</sup> 2%, 1000mg/50ml Stechampulle (20 mg = 1ml) AstraZeneca GmbH, Wedel; Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro, 20mg/10ml Ampulle, B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Stesolid<sup>®</sup>, 10mg/2ml Ampulle, Dumex GmbH c/o AlphaPharma-Isis GmbH & Co. KG, Langenfeld

Inkompatibilitäten durch Extinktionserhöhungen bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden ergaben sich für die Mischinfusionen, die **HyperHAES<sup>®</sup>** als Trägerlösung enthielten und als zugemischtes Medikament

- **Dipidolor<sup>®</sup>**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Ketanest<sup>®</sup>**
- **Ketanest<sup>®</sup> S**
- **Lidocard B. Braun 2%**
- **Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun** und
- **Voluven<sup>®</sup>**

sowie für die Mischinfusionen, die **RescueFlow<sup>®</sup>** als Trägerlösung enthielten und als zugemischtes Medikament

- **Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen** und
- **Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun**

Die Mischinfusionen, die sich entsprechend des oben genannten Kriteriums als inkompatibel herausstellten, sind in den **Tabellen 6** und **7** im Anhangsteil der Arbeit aufgelistet.

#### 4.1.2 Trübung oder Fällung

Trübungen oder Fällungen im Sinne einer Inkompatibilität wurden visuell weder bei den Zumischungen zu HyperHAES<sup>®</sup> oder RescueFlow<sup>®</sup> noch zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> festgestellt.

Die Weißfärbungen und die damit verbundenen Trübungen/Fällungen der Mischinfusionen von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit

- Disoprivan<sup>®</sup> 1%
- Disoprivan<sup>®</sup> 2%
- Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und
- Stesolid<sup>®</sup>

wurden nicht als Inkompatibilität gewertet (vgl. Seite 33).

Spektral fotometrisch erwiesen sich durch Extinktionserhöhung bei 550 nm alle Mischinfusionen über 24 Stunden als inkompatibel, mit Ausnahme der Kombinationen

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und HyperHAES<sup>®</sup> mit Voluven<sup>®</sup> sowie**
  
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Dipidolor<sup>®</sup>**
- mit **Glucose 5 Braun**
- mit **Macrodex<sup>®</sup> 6%**
- mit **Morphin Merck 10** und
- mit **Trapanal<sup>®</sup>**

Einen Überblick bieten die **Tabellen 8** und **9** im Anhangsteil der Arbeit.

### 4.1.3 pH – Wert

Der pH – Wert differierte bei keiner der Mischinfusionen mit HyperHAES<sup>®</sup> sofort nach dem Zumischen um zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugemischten Arzneimittels oder änderte sich ab dem Zeitpunkt der Zumischung um mehr als 0,5 Einheiten.

Die Mischinfusionen, die **RescueFlow<sup>®</sup>** als Trägerlösung erhielten und als zugemischtes Medikament

- **Disoprivan<sup>®</sup> 1%**
- **Disoprivan<sup>®</sup> 2%**
- **Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro** oder
- **Stesolid<sup>®</sup>**

wurden als inkompatibel gewertet, da sofort nach dem Zumischen der pH – Wert um mehr als zwei Einheiten vom bekannten Optimum des zugemischten Medikamentes differierte.

Änderungen des pH – Wertes um mehr als 0,5 Einheiten ab dem Zeitpunkt der Zumischung traten für RescueFlow<sup>®</sup> nicht auf.

### 4.1.4 Titrationsazidität

Beurteilt wurden die Mengen an Natronlauge bzw. Salzsäure, die nötig waren, um die sofort nach den Zumischungen zu HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> ermittelten pH – Werte wieder auf den jeweils zuvor gemessenen Ausgangs – pH – Wert von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> zu titrieren. Die einzelnen Werte sind im Anhangsteil in den **Tabellen 10** und **11** aufgeführt.

#### 4.1.5 Spektralfotometrie

Bei nachfolgend aufgelisteten Mischinfusionen ergaben sich spektral fotometrisch durch Extinktionserniedrigungen im Absorptionsmaximum um mehr als 10% über 24 Stunden Inkompatibilitäten (siehe **Tabellen 12** und **13** im Anhangsteil):

Mischinfusionen mit **HyperHAES<sup>®</sup>** als Trägerlösung und als zugemischtes Medikament

- **Dipidolor<sup>®</sup>**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Glucose 5 Braun**
- **Glucose 10 pfrimmer**
- **Glucose – Lösung 20 Prozent Delta Pharma**
- **Glucose 50%**
- **HAES – steril<sup>®</sup> 6%**
- **HAES – steril<sup>®</sup> 10%**
- **Ketanest<sup>®</sup> S**
- **Promit<sup>®</sup>**
- **Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%** und
- **Voluven<sup>®</sup>**

Mischinfusionen mit **RescueFlow<sup>®</sup>** als Trägerlösung und als zugemischtes Medikament

- **Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **HyperHAES<sup>®</sup>**
- **Longasteril<sup>®</sup> 40 kochsalzhaltig**
- **Longasteril<sup>®</sup> 70 kochsalzhaltig**
- **Macrodex<sup>®</sup> 6%**
- **Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun und**
- **Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%**

---

Eine Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2% über 24 Stunden und damit verbundene Inkompatibilität wurde spektral fotometrisch bei folgenden Mischinfusionen gefunden (siehe **Tabellen 14** und **15** im Anhangsteil):

- HyperHAES<sup>®</sup>** - **Glucose 5 Braun**
- **Glucose 10 pfrimmer**
  - **Glucose – Lösung 20 Prozent Delta Pharma**
  - **HAES – steril<sup>®</sup> 10% und**
  - **Promit<sup>®</sup>**

- RescueFlow<sup>®</sup>** - **Dipidolor<sup>®</sup>**
- **Glucose 5 Braun**
  - **Glucose 10 pfrimmer**
  - **HAES – steril<sup>®</sup> 10%**
  - **HyperHAES<sup>®</sup>**
  - **Macrodex<sup>®</sup> 6%**
  - **Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun**
  - **Promit<sup>®</sup>**
  - **Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%**
  - **Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun und**
  - **Voluven<sup>®</sup>**

Bei keiner der Zumischungen zu HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> wurde ein Absorptionsmaximum verschoben oder ein neues Maximum gebildet.

#### 4.1.6 Filtration

Gefiltert wurden zum einen alle Mischinfusionen von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und zum anderen die Originalinfusionslösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> sowie alle zugemischten Arzneimittel.

Die Nettogewichte der Mischinfusionen wurden verglichen mit den Summennettogewichten, bestehend aus dem Nettogewicht von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und dem Nettogewicht des Arzneimittels.

Bei acht der insgesamt 66 Filtrationen von

- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 2%
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und
- HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> mit Stesolid<sup>®</sup>

musste die Porengröße der verwendeten Filter von 0,2 µm auf 3,0 µm erhöht werden, da Bestandteile wie Sojabohnenöl und Triglyceride etc., in denen die zugemischten Arzneimittel gelöst sind, zu einer Verstopfung der Poren führte.

Nach entsprechender Modifikation der Filterporengröße ergab sich für die Mischinfusionen

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Midazolam – ratiopharm<sup>®</sup> 15mg/3ml** sowie
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%** und
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 2%**

ein höheres Mischinfusionsnettogewicht als Summennettogewicht.

Daraus lässt sich für diese genannten Mischinfusionen eine Inkompatibilität ableiten.

#### 4.1.7 Ergebnis der Zumischungen

Unter Einbeziehung sämtlicher bei den Zumischungen getesteten Parameter sind alle Mischinfusionen mit Ausnahme von

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>**
  
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10**

als inkompatibel zu werten (siehe auch unten aufgeführte **Tabellen 16** und **17**).

		Inkompatibilitätskriterien für Mischinfusionen (Zumischung)											Kompatibilität der Mischinfusion	
Zugemischtes Medikament (Handelsname)		Färbung	Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten	Trübung oder Fällung	Extinktionserhöhung bei 550 nm	pH – Wert - differiert sofort nach dem Zumischen um 2 oder mehr Einheiten vom bekannnten Optimum des zugegebenen Arzneimittels	Änderung des pH – Werts ab dem Zeitpunkt der Zumischung um mehr als 0,5 Einheiten	Extinktionsmiedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10%	Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2%	Verschiebung eines Absorptionsmaximums oder Neubildung von Maxima	Filtration			
Trägerlösung: HyperHAES®	Diazepam – ratiopharm®	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Dipidolor®	√	∅	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	Disoprivan® 1%	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Disoprivan® 2%	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Dormicum® V 5mg/5ml	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Etomidat® - Lipuro	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Fentanyl® - Janssen	√	∅	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	Glucose 5 Braun	√	√	√	∅	√	√	∅	∅	√	√		∅	
	Glucose 10 pfrimmer	√	√	√	∅	√	√	∅	∅	√	√		∅	
	Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	√	√	√	∅	√	√	∅	∅	√	√		∅	
	Glucose 50%	√	√	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	Haemaccel® 35	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	HAES – steril® 6%	√	√	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	HAES – steril® 10%	√	√	√	∅	√	√	∅	∅	√	√		∅	
	HyperHAES®													
	Hypnomidate®	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Ketanest®	√	∅	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Ketanest® S	√	∅	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	Lidocard B. Braun 2%	√	∅	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Macrodex® 6%	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√	∅		∅
	Morphin Merck 10	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Promit®	√	√	√	∅	√	√	∅	∅	√	√		∅	
	RescueFlow®	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
	Rheomacrodex® 10%	√	√	√	∅	√	√	∅	√	√	√		∅	
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	√	∅	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅	
Stesolid®	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅		
Trapanal®	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√	
Tutofusin®	√	√	√	∅	√	√	√	√	√	√		∅		
Voluven®	√	∅	√	√	√	√	∅	√	√	√		∅		

**Tabelle 16:** Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung

Zusammenfassung der getesteten Parameter

Beobachtungszeitraum: 24 Stunden; Zumischungsverfahren

√ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

		Inkompatibilitätskriterien für Mischinfusionen (Zumischung)											Kompatibilität der Mischinfusion	
Zugemischtes Medikament (Handelsname)		Färbung	Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten	Trübung oder Fällung	Extinktionserhöhung bei 550 nm	pH – Wert - differiert sofort nach dem Zumischen um 2 oder mehr Einheiten vom bekannnten Optimum des zugegebenen Arzneimittels	Änderung des pH – Werts ab dem Zeitpunkt der Zumischung um mehr als 0,5 Einheiten	Extinktionsmiedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10%	Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2%	Verschiebung eines Absorptionsmaximums oder Neubildung von Maxima	Filtration			
Trägerlösung: RescueFlow®	Diazepam – ratiopharm®	✓	∅	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	✓		∅	
	Dipidolor®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
	Disoprivan® 1%	✓	✓	✓	∅	∅	✓	✓	✓	✓	∅		∅	
	Disoprivan® 2%	✓	✓	✓	∅	∅	✓	✓	✓	✓	∅		∅	
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Etomidat® - Lipuro	✓	✓	✓	∅	∅	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Fentanyl® - Janssen	✓	∅	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	✓		∅	
	Glucose 5 Braun	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
	Glucose 10 pfrimmer	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
	Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Glucose 50%	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Haemaccel® 35	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	HAES – steril® 6%	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	HAES – steril® 10%	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
	HyperHAES®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	∅	✓	✓		∅	
	Hypnomidate®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Ketanest®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Ketanest® S	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Lidocard B. Braun 2%	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	✓		∅	
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	✓		∅	
	Macrodex® 6%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	✓		∅	
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅	
	Morphin Merck 10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	∅	✓	✓		∅	
	Promit®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
	RescueFlow®													
	Rheomacrodex® 10%	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	∅	✓	✓		∅	
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓	∅	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅	
Stesolid®	✓	✓	✓	∅	∅	✓	✓	✓	✓	✓		∅		
Trapanal®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Tutofusin®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓		∅		
Voluven®	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓		∅		

**Tabelle 17:** Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung

Zusammenfassung der getesteten Parameter

Beobachtungszeitraum: 24 Stunden; Zumischungsverfahren

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

## 4.2 Zuspritzungen

Im Gegensatz zu den Zumischungen wurden alle Zuspritzungen durch Applikation einer festgelegten Medikamentenmenge in ein Schlauchsystem einer über einen exakt definierten Zeitraum laufenden Infusionslösung von HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> hergestellt.

Bei den Zuspritzungen wurden Daten zu den folgenden Parametern erhoben und analysiert:

- Färbung
- Trübung oder Fällung
- pH – Wert
- Filtration

Auch hier werden, wie bei den Zumischungen, die Ergebnisse für HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> zusammen dargelegt.

Analysiert und ausgewertet wurden die Inhalte aller sieben bzw. elf Probengefäße.

Zur Beurteilung der Kompatibilität wurden allerdings nur die Probengefäße herangezogen, in denen sich die hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und das zugespritzte Medikament zusammen befanden (vgl. **Abbildung 10** und **11**).

### 4.2.1 Färbung

Visuell wurden sowohl bei HyperHAES<sup>®</sup> als auch bei RescueFlow<sup>®</sup> die gleichen Beobachtungen gemacht wie bei den Zumischungen:

Nach dem Zuspritzen aufgetretene Gelb- und Weißfärbungen wurden durch die gleichen Medikamente verursacht wie bei den Zumischungen (Eigenfarbe der Medikamente) und wurden deshalb auch in diesem Untersuchungsabschnitt nicht als Inkompatibilitätszeichen gewertet.

#### 4.2.2 Trübung oder Fällung

Trübungen oder Fällungen im Sinne einer Inkompatibilität traten visuell weder bei den Zuspritzungen zu HyperHAES<sup>®</sup> noch bei den Zuspritzungen zu RescueFlow<sup>®</sup>, noch zwischen den beiden hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen auf.

Aufgetretene Weißfärbungen und damit verbundene Trübungen/Fällungen wurden wieder mit der Eigenfarbe der zugespritzten Arzneimittel erklärt und nicht als Inkompatibilitätszeichen gewertet.

#### 4.2.3 pH – Wert

Bei keiner der Zuspritzungen zu HyperHAES<sup>®</sup> differierte der pH – Wert sofort nach dem Zuspritzen um zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugespritzten Arzneimittels.

Bei den Zuspritzungen zu **RescueFlow<sup>®</sup>** differierte der pH – Wert sofort nach dem Zuspritzen von

- **Disoprivan<sup>®</sup> 2%**
- **Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro** und
- **Stesolid<sup>®</sup>**

um zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugespritzten Arzneimittels.  
Somit wurden diese Mischinfusionen als inkompatibel gewertet.

#### 4.2.4 Filtration

Analog zu den Filtrationen der Zumischungen wurden auch bei den Zuspritzungen die Nettogewichte der Mischinfusionen verglichen mit den Summennettogewichten, bestehend aus Nettogewicht HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> und Nettogewicht Arzneimittel.

Höhere Mischinfusionsnettogewichte als Summennettogewichte wurden bei den Zuspritzungen **HyperHAES<sup>®</sup>** mit

- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Lidocard B. Braun 2% und**
- **Morphin Merck 10**

sowie bei den Zuspritzungen **RescueFlow<sup>®</sup>** mit

- **Disoprivan<sup>®</sup> 1%**
- **Disoprivan<sup>®</sup> 2%**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Hypnomidate<sup>®</sup> und**
- **Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun**

festgestellt.

Diese Mischinfusionen sind damit als inkompatibel zu bewerten.

#### 4.2.5 Ergebnis der Zuspritzungen

Inkompatibilitäten ergaben sich bei den Zuspritzungen in Anbetracht der getesteten Parameter für folgende Mischinfusionen (siehe auch vergleichende **Tabellen 18** und **19**):

Mit **HyperHAES<sup>®</sup>** als Trägerlösung und als zugespritztes Medikament

- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Lidocard B. Braun 2%** und
- **Morphin Merck 10**

Mit **RescueFlow<sup>®</sup>** als Trägerlösung und als zugespritztes Medikament

- **Disoprivan<sup>®</sup> 1%**
- **Disoprivan<sup>®</sup> 2%**
- **Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro**
- **Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen**
- **Hypnomidate<sup>®</sup>**
- **Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun** und
- **Stesolid<sup>®</sup>**

	Inkompatibilitätskriterien für Mischinfusionen (Zuspritzung)				Kompatibilität der Mischinfusion	
	Färbung	Trübung oder Fällung	pH – Wert - differiert sofort nach dem Zumischen um 2 oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugegebenen Arzneimittels	Filtration		
<b>Zugespritztes Medikament (Handelsname)</b>						
Diazepam – ratiopharm®	✓	✓	✓	✓	✓	
Dipidolor®	✓	✓	✓	✓	✓	
Disoprivan® 1%	✓	✓	✓	✓	✓	
Disoprivan® 2%	✓	✓	✓	✓	✓	
Dormicum® V 5mg/5ml	✓	✓	✓	✓	✓	
Etomidat® - Lipuro	✓	✓	✓	✓	✓	
Fentanyl® - Janssen	✓	✓	✓	∅		∅
Glucose 5 Braun	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose 10 pfrimmer	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose 50%	✓	✓	✓	✓	✓	
Haemaccel® 35	✓	✓	✓	✓	✓	
HAES – steril® 6%	✓	✓	✓	✓	✓	
HAES – steril® 10%	✓	✓	✓	✓	✓	
HyperHAES®						
Hypnomidate®	✓	✓	✓	✓	✓	
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓	✓	✓	✓	✓	
Ketanest®	✓	✓	✓	✓	✓	
Ketanest® S	✓	✓	✓	✓	✓	
Lidocard B. Braun 2%	✓	✓	✓	∅		∅
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	✓	✓	
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	✓	✓	
Macrodex® 6%	✓	✓	✓	✓	✓	
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓	✓	✓	✓	✓	
Morphin Merck 10	✓	✓	✓	∅		∅
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓	✓	✓	✓	✓	
Promit®	✓	✓	✓	✓	✓	
RescueFlow®	✓	✓	✓	✓	✓	
Rheomacrodex® 10%	✓	✓	✓	✓	✓	
Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓	✓	✓	✓	✓	
Stesolid®	✓	✓	✓	✓	✓	
Trapanal®	✓	✓	✓	✓	✓	
Tutofusin®	✓	✓	✓	✓	✓	
Voluven®	✓	✓	✓	✓	✓	

Trägerlösung: HyperHAES®

**Tabelle 18:** Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Zusammenfassung der getesteten Parameter

Beobachtungszeitpunkt: Zeitpunkt sofort nach dem Zuspritzen; Zuspritzungsverfahren

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Inkompatibilitätskriterien für Mischinfusionen (Zuspritzung)					Kompatibilität der Mischinfusion	
	Färbung	Trübung oder Fällung	pH – Wert - differiert sofort nach dem Zumischen um 2 oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugegebenen Arzneimittels	Filtration			
<b>Zugespritztes Medikament (Handelsname)</b>							
Diazepam – ratiopharm®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Dipidolor®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Disoprivan® 1%	✓	✓	✓	∅	∅		∅
Disoprivan® 2%	✓	✓	∅	∅	∅		∅
Dormicum® V 5mg/5ml	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Etomidat® - Lipuro	✓	✓	∅	✓	✓		∅
Fentanyl® - Janssen	✓	✓	✓	∅	∅		∅
Glucose 5 Braun	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose 10 pfrimmer	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Glucose 50%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Haemaccel® 35	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
HAES – steril® 6%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
HAES – steril® 10%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
HyperHAES®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Hypnomidate®	✓	✓	✓	∅	∅		∅
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Ketanest®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Ketanest® S	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Lidocard B. Braun 2%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Macrodex® 6%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Morphin Merck 10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓	✓	✓	∅	∅		∅
Promit®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
RescueFlow®							
Rheomacrodex® 10%	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Stesolid®	✓	✓	∅	✓	✓		∅
Trapanal®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Tutofusin®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Voluven®	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

**Tabelle 19:** Ergebnis der Kompatibilitätsprüfung der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Zusammenfassung der getesteten Parameter

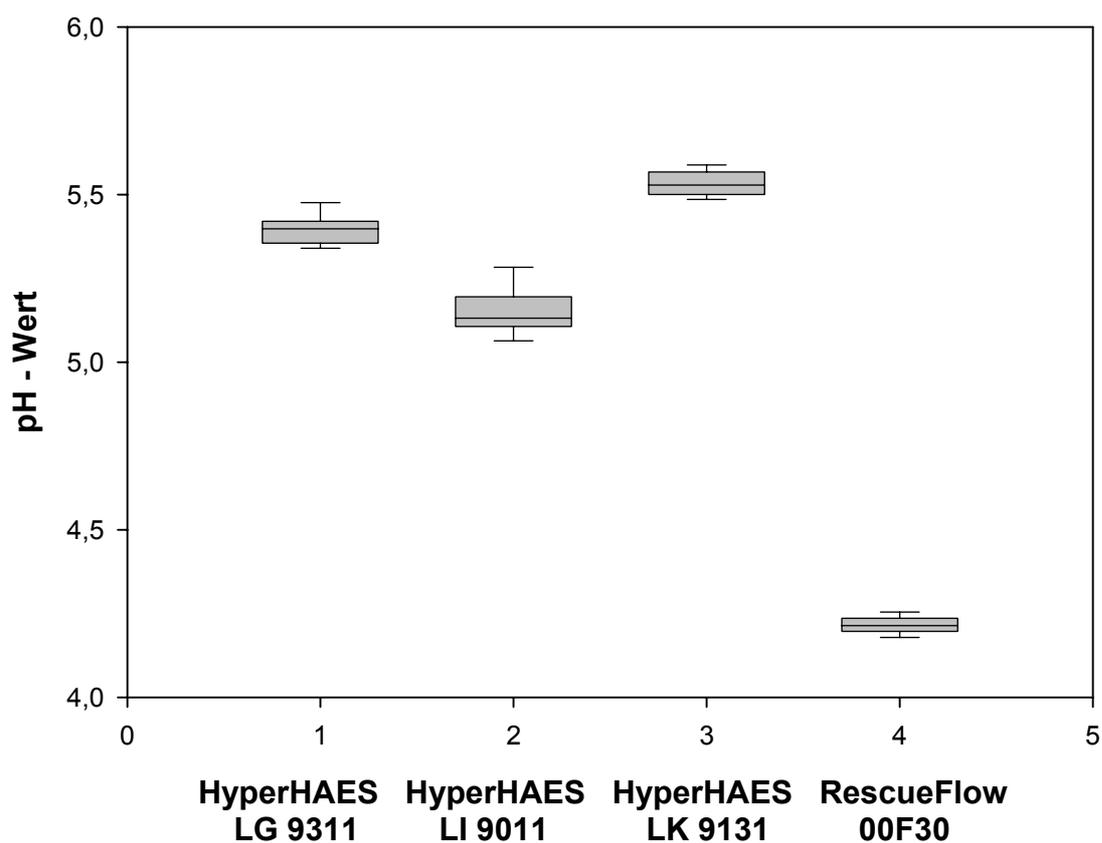
Beobachtungszeitraum: Zeitraum sofort nach dem Zuspritzen; Zuspritzungsverfahren

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

### 4.3 Auswertung der pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup>

Ausgewertet wurden die gemessenen pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> entsprechend ihrer Chargen - Bezeichnungen (Ch.-B.) (siehe **Abbildung 15**).

Analysiert wurden 139 (100%) HyperHAES<sup>®</sup> - Lösungen  
28 (20,14%) HyperHAES<sup>®</sup> - Lösungen mit der Ch.-B. LG 9311,  
28 (20,14%) HyperHAES<sup>®</sup> - Lösungen mit der Ch.-B. LI 9011 und  
83 (59,71%) HyperHAES<sup>®</sup> - Lösungen mit der Ch.-B. LK 9131  
sowie 142 (100%) RescueFlow<sup>®</sup> - Lösungen mit der Ch.-B. 00F30.



**Abbildung 15:** pH – Werte der Originallösungen von HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup>  
Medianwert, Q<sub>1</sub> –/Q<sub>3</sub> – Quartile, 5/95 Perzentile

#### 4.4 Zusammenfassung der Kompatibilitätsprüfung

Wertet man das Zumischungsverfahren und das Zuspritzungsverfahren separat, so ergab die laborchemische Untersuchung, dass beim Zumischen alle untersuchten Mischinfusionen bis auf folgende inkompatibel waren:

- HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>
- RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> sowie
- Morphine Merck 10

Beim Zuspritzen stellten sich hingegen die folgenden Mischinfusionen als inkompatibel heraus:

- HyperHAES<sup>®</sup> mit Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen
- Lidocard B. Braun 2% und
- Morphine Merck 10
- RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%
- Disoprivan<sup>®</sup> 2%
- Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro
- Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen
- Hypnomidate<sup>®</sup>
- Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun und
- Stesolid<sup>®</sup>

Betrachtet man die Ergebnisse der Zumischungen und die der Zuspritzungen zusammen, so kann festgehalten werden, dass alle getesteten Mischinfusionen bis auf

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und**
- **Morphine Merck 10**

als inkompatibel zu werten sind.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals eine Kompatibilitätsprüfung für die in Deutschland zur Small-volume Resuscitation zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> mit 32 Medikamenten aus dem Notfall- und intensivmedizinischen Bereich durchgeführt. Analysiert wurde das Zumischen jedes dieser in der Notfall- und Intensivmedizin verwendeten Arzneimittel zum gesamten Volumen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und das Zuspritzen der Notfallmedikamente und der in der Intensivmedizin eingesetzten Medikamente in das Schlauchsystem bei laufender hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidinfusion. Bei beiden Verfahren wurde auch die Kompatibilität zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> getestet.

Die Untersuchungen zeigen, dass alle Mischinfusionen mit Ausnahme von

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>,**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10**

als inkompatibel zu bewerten sind.

### 5.1 Entwicklung des Konzepts der „Small-volume Resuscitation“ mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung

Bereits 1919 fanden durch Penfield die ersten hyperosmolaren Kochsalzlösungen (isotone Kochsalzlösung, 6% Gummi arabicum/2% Bikarbonatlösung bzw. 6% Gummi arabicum/6% Dextrose) ihre Anwendung, und zwar zur Behandlung von Hunden im hämorrhagischen Schock.<sup>60</sup> 1926 machte dann Silbert bei Patienten mit Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger) Gebrauch von hyperosmolaren Kochsalzlösungen<sup>75</sup>: Bei 46 der insgesamt 66 behandelten Patienten konnte er nach Infusion von initial 150 ml und anschließend 300 ml einer 5 %-igen NaCl – Lösung eine Befundverbesserung feststellen. Erkennbar war ein Nachlassen der Schmerzen, ein Anstieg der Temperatur in der betroffenen Extremität sowie ein Abheilen von Ulzera und ein Wiedereröffnen von zuvor obliterierten Gefäßen.<sup>75</sup>

---

Reinert untersuchte 1966 die Wirkung hyperosmolarer Lösungen zur intravenösen Volumentherapie von Ratten im „irreversiblen“ hämorrhagischen Schock.<sup>68</sup> Die Retransfusion von 30 bis 40% des abgegebenen Blutes zusammen mit entweder 6 – 7 ml einer 1,8 %igen NaCl – Lösung oder 1,25 – 1,5 ml einer 10 %igen NaCl – Lösung ergab eine Überlebensrate von jeweils 5 der 6 bzw. 2 der 5 Tiere. Anhand der erzielten Ergebnisse folgerte der Autor, dass es über die Anwesenheit der Elektrolytionen hinaus notwendig sei, eine ausreichende Menge an Flüssigkeit zu substituieren.<sup>68</sup>

Baue et al. waren dann 1967 die Ersten, die hyperosmolare bzw. hyperonkotische Lösungen (7,5% NaHCO<sub>3</sub>, 5,2% NaCl, 30% Dextrose, 6% und 15% Dextran 40) zur Primärtherapie des hämorrhagischen Schocks miteinander verglichen.<sup>3</sup> In tierexperimentellen Untersuchungen an Beagles zeigten sie, dass der Anstieg des HZV und des Blutflusses in der Mesenterialarterie direkt von der Konzentration der verwendeten Infusionslösungen abhingen. Außerdem beobachteten sie nach Gabe von hyperosmolaren Lösungen einen Abfall des Hämatokrits und dass das Ausmaß der Hämodilution in Zusammenhang mit der Menge der verabreichten Substanz stand. Sie folgerten daraus, dass sowohl das Intravasalvolumen als auch der Blutfluss aufgrund einer Mobilisation von Körperwasser ansteigen, und bezeichneten dies als Autotransfusion.<sup>3</sup>

1987 untersuchten Rocha e Silva und Mitarbeiter bei Hunden die Überlebensrate sowie die hämodynamischen und metabolischen Effekte nach Primärtherapie mit verschiedenen hyperosmolaren Lösungen.<sup>70</sup> Die Überlebensrate korrelierte dabei mit der Natriumkonzentration im Plasma, nicht jedoch mit der Plasmaosmolarität, weshalb Rocha e Silva et al. zu dem Schluss kamen, dass ein hoher Plasmanatriumspiegel für das Überleben entscheidend wäre.<sup>70</sup>

Nakayama et al. waren es schließlich, die 1984 als Erste den Ausdruck „Small-volume Resuscitation“ benutzten.<sup>56</sup> Sie verwendeten ihn zur Beschreibung einer primären Volumentherapie eines hämorrhagischen Schocks in einem tierexperimentellen Modell bei wachen Schafen, denen sie hyperosmolare Kochsalzlösung (7,5% NaCl; 2400 mosmol/kg) in einer Dosis, die 10% des Blutverlustes entsprach, infundierten.<sup>56</sup>

1990 gelang es Kreimeier et al. in tierexperimentellen Untersuchungen am Modell einer hämorrhagisch induzierten Hypotension von 45 Minuten Dauer als auch eines protrahierten traumatisch – hämorrhagischen Schocks (MAP = 40 mm Hg für 75 Minuten) beim Beagle erstmals zu belegen, dass durch eine derartige „Small-volume Resuscitation“ mit 10% Dextran 60 in 7,2% NaCl – Lösung (4ml/kg KG) innerhalb von nur 5 Minuten eine völlige Normalisierung der regionalen Durchblutung in Herz, Niere und dem charakteristischerweise

---

nach Schockphasen minderperfundierten Splanchnikusgebiet erreicht werden kann.<sup>26</sup> Zudem konnten Kreimeier und Mitarbeiter zeigen, dass die 7,2 %ige Kochsalzlösung ohne Dextranskomponente, trotz eines vergleichbaren Anstiegs von HZV und systemischen Druck, nicht die Durchblutung in Magenmukosa, Darm, Pankreas und Niere zu normalisieren vermochte, wie das durch hyperosmolar – hyperonkotische Kochsalzlösung der Fall war. Hieraus folgerten sie, dass die gleichzeitige Gabe von hyperonkotischem Dextran 60 die Effektivität der Small-volume Resuscitation verbessert.<sup>26</sup>

Anschließend wurde das Thema der Small-volume Resuscitation von mehreren Forschergruppen unabhängig voneinander aufgenommen. In der Folge entwickelte sich rasch in internationalem Konsens das Konzept der Small-volume Resuscitation als neue Form der initialen Volumentherapie beim traumatisch - hämorrhagischen Schock.<sup>Übersicht bei 30</sup>

## **5.2 Small-volume Resuscitation bei schwerer Hypovolämie und Schock**

Als Hauptursache für den ausgeprägten Kreislauffeffekt nach Infusion einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung wird die Mobilisierung und Verschiebung extravasaler Flüssigkeit aus dem Gefäßendothel und dem Interstitium in den Intravasalraum angesehen.<sup>49</sup> Da der Kreislauffeffekt bei alleiniger Anwendung einer hyperosmolaren Lösung nur von kurzer Dauer ist (ca. 20 Minuten), ist es notwendig, gleichzeitig ein potentes Kolloid (z.B.: 6% HES 200.000/0,5 oder 6% Dextran 70) mit hohem Wasserbindungsvermögen zu infundieren<sup>22,47</sup>: Dies ist begründet durch die Tatsache, dass das Kolloid den kolloidosmotischen Druck im Intravasalraum erhöht und die mobilisierte Flüssigkeit bindet, womit die Volumenwirkung der hyperosmolaren Lösung verlängert wird.<sup>34</sup>

Aufgrund der Erkenntnis, dass die gleichzeitige Gabe eines Kolloides die Kreislaufwirkung der alleinigen hyperosmolaren Kochsalzlösung steigert und die Überlebensrate erhöht, wurde das ursprüngliche Konzept der Small-volume Resuscitation überarbeitet<sup>30</sup>. „Small-volume Resuscitation“ steht heute für die peripher venöse Bolusgabe (2 – 5 Minuten) von ca. 4 ml/kg KG (d.h. beim Erwachsenen 250 ml) einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung zur Primärtherapie bei schwerer Hypovolämie und Schock.<sup>30,36</sup>

**Tabelle 20** führt die derzeit für die Small-volume Resuscitation zugelassenen Präparate auf:

Handelsname	Lösung	Land
Plasmadex-Hiper <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% Dextran 70	Brasilien
Hiperton <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% Dextran 70	Mexiko
Macrodex HT <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% Dextran 70	Argentinien
Osmohes <sup>®</sup>	7,2% NaCl/10% HES 200/0.5	Österreich, Ungarn
Hyperhes <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% HES 200/0.60-0.66	Österreich
Tensiton <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% Dextran 70	Tschechische Republik
HyperHAES <sup>®</sup>	7,2% NaCl/6% HES 200/0.5	Deutschland, England, Finnland, Frankreich, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Spanien, Ungarn
RescueFlow <sup>®</sup>	7,5% NaCl/6% Dextran 70	Bangladesch, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Luxemburg, Niederlande, Nordirland, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea

**Tabelle 20:** Überblick über derzeit für die Small-volume Resuscitation zugelassene Präparate <sup>ergänzt nach 35</sup>  
Stand: Oktober 2004  
(Ländernamen nach Alphabet geordnet)

In Deutschland erhielten im August 1999 RescueFlow<sup>®</sup> (7,5% NaCl/6% Dextran 70) und im September 2000 HyperHAES<sup>®</sup> (7,2% NaCl/6% HES 200.000/0,5) die Zulassung. Angaben zu HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> sind in den **Tabellen 1** und **2** zusammengefasst.

### **5.3 Hauptindikation und erweitertes Indikationsspektrum der Small-volume Resuscitation**

Die Hauptindikation der Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung liegt in der Initialtherapie der akuten Hypovolämie und des Schocks.<sup>37</sup>

Aufgrund der gesicherten Wirkmechanismen (vgl. Seite 3) der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen hat das Konzept der Small-volume Resuscitation zwischenzeitlich ebenfalls Anwendung in der Primärtherapie beim Schädel – Hirn – Trauma mit Hypotension sowie bei Verbrennungen und Sepsis gefunden.<sup>22,30</sup> Auch in der Herz- und Gefäßchirurgie sowie der Intensivmedizin wurden hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen mit Erfolg eingesetzt.<sup>15,30</sup>

### **5.4 Tierexperimentelle und klinische Studien zur Wirkung hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen bei Hypovolämie und Schock**

In den letzten Jahren gab es zahlreiche tierexperimentelle und klinische Publikationen zur Anwendung der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen bei der Primärtherapie des traumatisch – hämorrhagischen Schocks.

#### **5.4.1 Tierexperimentelle Studien**

Aufgrund einer Vielzahl kontrollierter tierexperimenteller Studien steht fest, dass bei einem Verlust von bis zu 50% des Blutvolumens eine Infusionsmenge von nur 4 ml/kg KG der einer 7,0 – 7,5 %igen Kochsalz-Kolloidlösung ausreicht, um das Herzzeitvolumen zu normalisieren und den systemischen Druck signifikant zu steigern.<sup>Übersicht bei 30</sup>

Kramer und Mitarbeiter konzipierten 1986 eine tierexperimentelle Studie, die belegen konnte, dass eine Initialtherapie mit 4 ml/kg KG einer 7,5% NaCl/6% Dextran 70 Lösung bei schwerem hämorrhagischen Schock ausreicht, um innerhalb von nur 2 Minuten sowohl kardiovaskuläre (HZV, systemischer Druck) als auch metabolische (Sauerstoffverbrauch) und funktionelle (Urinproduktion) Faktoren vollständig zu normalisieren.<sup>22</sup>

Nolte et al. untersuchten 1992 in einer tierexperimentellen Arbeit die postischämische Leukozyten – Endothel - Interaktion nach Small-volume Resuscitation.<sup>57</sup> Im Modell der Ischämie und Reperfusion quantifizierten sie an wachen Hamstern die vor allem nach Reperfusion verstärkte Leukozyten – Endothel - Interaktion. Nolte und Mitarbeiter fanden heraus, dass die Bolusgabe von 4 ml/kg KG einer 7,2%-igen NaCl - Lösung unmittelbar vor

Reperfusion zu einer signifikanten Verminderung der postischämischen Leukozytenadhärenz führt. Zudem fand sich eine Verminderung des Reperfusionsschadens, erkennbar an einer höheren funktionellen Kapillardichte und der geringeren Extravasation von Makromolekülen aus dem Plasma. Darüber hinaus zeigten sie, dass durch Kombination von 10% Dextran 60 mit 7,2% NaCl ein signifikant stärkerer und über 24 Stunden anhaltender Effekt erzielt werden kann. Der Autor deutete aus den Untersuchungen, dass hyperosmolare NaCl – Lösungen einen Einfluss auf die Expression von Rezeptorproteinen auf der Oberfläche polymorphkerniger Granulozyten besitzen.<sup>57</sup>

Die positiven Ergebnisse aus den tierexperimentellen Studien veranlasste in den letzten Jahren viele Forschergruppen, das Konzept der Small-volume Resuscitation an Patienten mit Hypovolämie sowie Trauma und Schock zu untersuchen.

#### **5.4.2 Klinische Studien**

In der ersten prospektiv, randomisierten und doppelblind durchgeführte Studie wiesen Holcroft et al. 1987 an 20 traumatisierten Patienten die Überlegenheit der Primärtherapie mit hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung (7,5% NaCl/4,2% Dextran 70) gegenüber Ringer – Lactat – Lösung nach.<sup>18</sup> 20 schwer verletzte Traumapatienten mit einem systolischen Blutdruck < 100 mm Hg erhielten während des Helicoptertransports in eine Klinik initial entweder 250 ml einer 7,5% NaCl/4,2% Dextran 70 Lösung oder 250 ml einer Ringer – Lactat – Lösung. In der Gruppe, die mit hyperosmolarer Kochsalz – Dextran – Lösung behandelt wurde, kam es zu einer sofortigen Normalisierung des systemischen Blutdrucks (Anstieg des systolischen Blutdrucks von im Mittel 72 auf 121 mmHg). Die Überlebensrate betrug hier 8 von 10 Patienten, verglichen mit 3 von 10 Patienten in der primär mit Ringer – Lactat – Lösung behandelten Kontrollgruppe.<sup>18</sup>

Die Ergebnisse einer ersten Multicenter-Studie wurden im Jahre 1991 publiziert.<sup>48</sup> Hierbei fand bei 359 polytraumatisierten Patienten mit einem mittleren Traumascore von 19 ein Vergleich zwischen der Initialtherapie mit 7,5% NaCl/6% Dextran 70 Lösung und Ringer – Lactat – Lösung statt. Dieser Initialtherapie schloss sich in beiden Gruppen eine konventionelle Volumenersatztherapie an. Es zeigte sich in dieser Untersuchung, dass Patienten nach Behandlung mit hyperosmolarer Kochsalz – Dextran – Lösung zwar mit einem höheren systolischen Blutdruck (121 mmHg im Mittel gegenüber 111 mmHg) im Schockraum der Aufnahmeklinik ankamen, sich jedoch keine höhere Überlebensrate

---

innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Unfallereignis feststellen ließ (83% gegenüber 80%). Betrachtet man allerdings jene Patienten, bei denen infolge schwerster Verletzungen die Indikation zu einer sofortigen operativen Intervention im Aufnahmezentrum gestellt worden war, so zeigte sich bei diesen Patienten signifikant höhere Überlebensraten nach hyperosmolarer – Kochsalz – Dextran Therapie. Außerdem wurden signifikant weniger posttraumatische Komplikationen (ARDS, Nierenversagen, etc.) bei den Patienten beobachtet, die initial mit hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen behandelt worden waren.<sup>48</sup>

Auch Kröll et al. konnten in ihrer prähospitalen Studie bei 25 polytraumatisierten Patienten (mittlerer Traumascore 25) zeigen, dass die Infusion von 250 ml einer 7,2% NaCl/10% HES 200.000/0,5 Lösung zu einer raschen Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse führt.<sup>40</sup>

Trimmel untersuchte in einer präklinischen Studie die Effektivität einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung bei 15 Patienten mit hypovolämischen Schock, definiert als Schockindex > 1.<sup>83</sup> Der Autor stellte fest, dass sich bereits 5 Minuten nach Beendigung einer Infusion von 250 ml einer 7,5% NaCl/6% HES 200.000/0,6 Lösung ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Drucks zeigte und die Kreislaufstabilisierung unter Weiterführung der Therapie mit konventionellen Volumenersatzmitteln bis in die Klinik bestehen blieb. Bei Ankunft in der Klinik war bei den meisten Patienten auch der Schockindex auf Werte deutlich unter 1 abgefallen.<sup>83</sup>

Eine Kohort-Analyse mehrerer kontrollierter klinischer Studien aus dem Jahre 1997 von Wade et al. belegt, dass die Überlebensrate bei Patienten mit Trauma und Schock durch Primärtherapie mit 250 ml 7,5% NaCl/6% Dextran 70 Lösung insgesamt erhöht war.<sup>96</sup> Von der Small-volume Resuscitation profitierten in diesen Studien vor allem die Patienten, für die infolge schwerster Verletzungen die Indikation zu einer sofortigen operativen Intervention im Traumazentrum gestellt wurde.<sup>96</sup>

Zusammenfassend kamen die Untersuchungen der präklinischen Phase zu dem Ergebnis, dass die Verabreichung hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen zu einer raschen Normalisierung der Blutdruckverhältnisse bei schwerer Hypovolämie und Schock infolge Trauma führt, der posttraumatische erforderliche Flüssigkeitsbedarf reduziert, das Auftreten eines multiplen Organversagens minimiert und insgesamt die Prognose der Patienten optimiert werden kann.<sup>Übersicht bei 38</sup>

## 5.5 Mögliche Risiken von hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen

Gewisse Bedenken gegenüber der Kurzinfusion einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung können sich durch den relativ hohen Natrium- und Chloridanteil dieser Infusionsvariante ergeben (gegenüber physiologischer NaCl - Lösung 8 fach höhere Kochsalzkonzentration<sup>36</sup>). Nach Applikation einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung zeigen Patienten temporär erhöhte Natrium- und Chloridwerte sowie eine Erhöhung der Serumosmolarität auf. Diese Laborparameter zeigen üblicherweise innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung eine rückläufige Tendenz. Sie sind darauf zurückzuführen, dass bei der einmaligen Bolusgabe ca. 300 mmol Natrium und ca. 300 mmol Chlorid innerhalb von 2 - 5 Minuten verabreicht werden.<sup>48</sup>

Hypernatriämie bei gleichzeitig sich entwickelnder Hypokaliämie (besonders bei vorbestehenden Dehydratationszuständen), Hämolyse und Hämoglobinurie sowie infolge von Elektrolytverschiebungen veränderte Gerinnungszeiten und Plättchenaggregation sind weitere theoretisch denkbare Nebenwirkungen. Sie stehen allesamt in Zusammenhang mit der hyperosmolaren Kochsalzlösung und sind in tierexperimentellen Studien analysiert worden. Ihre Bedeutung und Relevanz im Rahmen des Einsatzes bei schwersttraumatisierten Patienten wird allerdings kontrovers diskutiert.<sup>54,67,97</sup>

Unter präklinischen Bedingungen werden hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen über eine periphere Vene verabreicht. Die hohe Osmolarität hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen (ca. 2500 mosm/l) könnte zu einer Venenirritation führen. Mehrere Arbeitsgruppen kamen nach diversen Untersuchungen zu dem Schluss, dass eine kurzfristige Erhöhung der Serumosmolarität an der Injektionsstelle zu keinen histomorphologischen Veränderungen führt.<sup>Übersicht bei 26</sup> Charakteristisch ist jedoch eine vorübergehende Missempfindung bei wachen Patienten, die als warmes, brennendes Gefühl an der Injektionsstelle beschrieben wird.<sup>5</sup>

Sowohl aus experimentellen Studien als auch aus klinischen Beobachtungen geht hervor, dass es nach Applikation einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung zu einer kurzfristigen Erniedrigung des mittleren arteriellen Drucks kommen kann. Die Blutdruckerniedrigung tritt bereits während der Bolusinfusion einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung auf. Unmittelbar nach dem Ende der Applikation stellen sich wieder normale Blutdruckverhältnisse ein. Ursache hierfür scheint die kurzfristige Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes durch Freisetzung von NO und Prostazyklinen aus dem Gefäßendothel zu sein.<sup>11</sup>

Möglich ist ferner ein erhöhter Blutverlust im Falle einer unkontrollierten Blutung (bei perforierenden Thoraxverletzungen sowie bei penetrierenden Abdominaltraumata und unstillbaren Blutungen aus proximalen Amputationsverletzungen<sup>104</sup>) nach Applikation einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung.<sup>24,25</sup> Aus Untersuchungen ist bekannt, dass der Anstieg des systemischen Blutdrucks im Vergleich zur ausgeprägten Steigerung des Herzzeitvolumens nach Gabe einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung aufgrund einer gleichzeitigen peripheren Vasodilatation weniger stark ausfällt.<sup>64</sup>

Als weitere Nebenwirkungen kommen infolge der Beimengung von Kolloidanteilen (6 – 10% HES 200.000/0,5 - 0,66 bzw. 6 – 10% Dextran 70) zur hyperosmolaren Kochsalzlösung anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Blutgruppeneigenschaften, Gerinnungsveränderungen sowie die Speicherung des Kolloids im Gewebe in Betracht.<sup>10,16,80</sup> Aufgrund epidemiologischer Daten wie auch aufgrund der Erfahrungen nach Anwendung der Small-volume Resuscitation bei schwersttraumatisierten Patienten ist das Risiko des Auftretens von Unverträglichkeitsreaktionen auf das verwendete Kolloid im Schock offenbar als äußerst gering einzustufen.<sup>42</sup>

## 5.6 In der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzte Medikamente

Die in dieser Arbeit untersuchten Medikamente sind die am häufigsten in der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzten Arzneimittel.<sup>50</sup> Sie dienen der Therapie der hämodynamischen Instabilität als Folge von Verletzungen und des begleitenden Blutverlustes sowie der Schmerztherapie oder der Narkoseeinleitung. Eine Auflistung dieser Medikamente mit Handelsname, Wirkstoff/Bestandteil, Indikation und Wirkung zeigt **Tabelle 21** im Anhangsteil dieser Arbeit.

## 5.7 Wechselwirkungen von Medikamenten

Arzneimittelwechselwirkungen sind pharmakologisch definiert als quantitative und qualitative Veränderungen der Wirkung eines Arzneimittels durch eine zweite Substanz.<sup>52</sup> Die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelinteraktion steigt exponentiell mit der Anzahl der verabreichten Medikamente und kann sowohl auf pharmazeutischer, pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Ebene entstehen.<sup>52,59,71,105</sup> Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen liegt im Bereich von 5%, wenn ein Patient weniger als 6 Pharmaka zu sich nimmt, und steigt auf 40%, sofern mehr als 15 unterschiedliche Medikamente verabreicht werden.<sup>52,59,71</sup> Wechselwirkungen von Medikamenten sind zwar alltäglich vorkommende Phänomene, die im Einzelfall erwünscht sein können (z.B. Einsparung von Anästhetika und Analgetika nach Gabe von Clonidin durch additive Wirkung); in den meisten Fällen bleiben sie aber unerwünscht.<sup>59</sup> Die Inzidenz schwerer unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen bei hospitalisierten Patienten wird in der Literatur mit 6,7% angegeben, die der tödlichen Komplikationen mit 0,32%.<sup>52,59,71</sup>

Folgende Patientengruppen sind einem besonders hohen Risiko für Medikamenteninteraktionen ausgesetzt<sup>105</sup>:

- traumatisierte Patienten, die aufgrund ihres vital bedrohlichen Zustandes in der Regel mehrere Medikamente erhalten
- Patienten auf der Intensivstation bzw. hospitalisierte Patienten, die zur Therapie oft eine Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel benötigen
- chronisch kranke Patienten mit regelmäßigem Medikamentenkonsum
- alte Patienten, die oftmals eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen müssen

Aus präklinischen retrospektiven Untersuchungen ist bekannt, dass in der Notfallmedizin bei der Versorgung von kritisch kranken Patienten verschiedenste Medikamente gleichzeitig oder kurz nacheinander zum Einsatz kommen.<sup>50</sup> Von vielen Traumazentren in Mitteleuropa wird bereits in der Prähospitalphase beim schwersttraumatisierten Patienten das Anlegen mehrerer großlumiger peripher venöser Zugänge zur primären Volumenersatztherapie propagiert.<sup>44</sup> Allerdings kann sich bei der präklinischen Versorgung die Notwendigkeit der gleichzeitigen Gabe der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung mit kreislaufwirksamen Medikamenten, Analgetika, als auch Anästhetika über denselben venösen Zugangsweg oft durch die Tatsache ergeben, dass Traumapatienten über schlechte Venenverhältnisse oder, infolge Hypovolämie oder niedriger Umgebungstemperatur, über peripher kollabierte Venen verfügen.<sup>32</sup> Deswegen sind traumatisierte Patienten einem hohen Risiko für Medikamenteninteraktionen und damit unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausgesetzt.

### **5.7.1 Pharmakokinetische Interaktionen**

Pharmakokinetische Interaktionen können durch die wechselwirkungsbehafteten Veränderungen hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination charakterisiert werden (z.B. Ciprofloxacin und Sucralfat).<sup>52,59,71,105</sup> Die Applikation eines Pharmakons führt unerwartet zu einer therapeutischen Über- bzw. Unterdosierung infolge hoher oder niedriger Plasmakonzentrationszeitverläufe.<sup>52,59,71,105</sup> Die Mehrzahl aller klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen betreffen solche Medikamente, die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems aktivieren oder inhibieren.<sup>52,59,71,105</sup>

### **5.7.2 Pharmakodynamische Interaktionen**

Als pharmakodynamische Interaktion bezeichnet man Antagonismen oder Synergismen von Arzneimitteln an Zielzellen, Zielorganen oder Organsystemen.<sup>52,59,71,105</sup> Pharmakodynamische Interaktionen sind schwierig zu klassifizieren. Sie können sich entweder direkt (indem zwei Arzneimittel antagonistisch -z.B. Propranolol und Terbutalin- oder synergistisch -z.B. Atracurium und Streptomycin- in dasselbe biologische System eingreifen) oder indirekt (indem ein Arzneimittel eine Stellgröße verändert, welche die Wirkung des anderen Arzneimittels beeinflusst -z.B. Furosemid und Diclofenac-) ergeben.<sup>52,59,71,105</sup>

### 5.7.3 Pharmazeutische Interaktionen

Pharmazeutische Wechselwirkungen treten außerhalb des Organismus auf und sind Folge der Absorption einer Substanz in das Material ihres Behälters oder einer direkten chemischen Reaktion zwischen den einzelnen Medikamenten (z.B. Thiopental und Suxamethonium).<sup>52</sup> Pharmazeutische Inkompatibilitäten können durch sichtbare Effekte (Färbung, Trübung, Fällung, Entmischung, Gasbildung, etc.) oder durch unsichtbare Effekte (pH - Wert-Veränderungen, Absorptionsvorgänge, Zersetzungs Vorgänge, Komplexbildungen, Umsetzungsvorgänge, etc.) ablaufen.<sup>1,52</sup> Bei den sichtbaren Effekten handelt es sich um makroskopisch fassbare Veränderungen.<sup>1</sup> Unsichtbare Effekte sind dagegen visuell nicht zu erkennen.<sup>1</sup> Bei der Untersuchung der unsichtbaren Effekte bedient man sich daher instrumenteller Analytik, wie pH - Messung, Spektrometrie, Chromatografie oder Filtration.<sup>1</sup> Da pharmazeutische Wechselwirkungen sowohl durch Zumischen eines Arzneimittels zum gesamten Volumen einer Trägerlösung als auch durch Zuspritzen eines Medikamentes in ein Schlauchsystem einer laufenden Infusionslösung induziert werden können, wurden in der vorliegenden Untersuchung bei der Frage, ob eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und gleichzeitig infundierten Medikamenten auftritt, beide Arten der Zudosierung gleichrangig mit einbezogen. Allerdings beschränkten sich die Untersuchungen auf pharmazeutische Wechselwirkungen, da die Fülle an pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionsmöglichkeiten zwischen den untersuchten Medikamenten enorm groß und schwer zu identifizieren ist.

## 5.8 Diskussion der Ergebnisse

Entsprechend der Kriterien für Inkompatibilitäten und der Tatsache, dass bereits ein einzelner Parameter ausreicht, um eine Inkompatibilität zu beschreiben<sup>1</sup>, wurden die hergestellten Mischinfusionen analysiert und als kompatibel bzw. inkompatibel gewertet.

### 5.8.1 Färbung

Die Analyse der Färbung als Inkompatibilitätskriterium war dadurch erschwert, dass manche Medikamente bereits in ihrer Reinform einen Farbanteil aufweisen: Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>, Haemaccel<sup>®</sup> 35 und Trapanal<sup>®</sup> besitzen im Originalzustand eine Gelbfärbung und Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und Stesolid<sup>®</sup> eine Weißfärbung. Dadurch besaßen auch die jeweiligen Mischinfusionen mit HyperHAES<sup>®</sup> bzw. RescueFlow<sup>®</sup> visuell entsprechende Gelb- bzw. Weißfärbungen.

Zur Klärung der Frage, ob eine Inkompatibilität der oben genannten Mischinfusionen vorliegt, wird in der Literatur empfohlen, die visuellen Beobachtungen durch spektral fotometrische Messungen der Extinktion bei 420 nm Wellenlänge zu ergänzen.<sup>1</sup> Eine Erhöhung der Extinktion bei 420 nm Wellenlänge um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden, wird dabei als Inkompatibilität gewertet.<sup>1</sup> Dementsprechend erwies sich von den oben genannten Mischinfusionen nur RescueFlow<sup>®</sup> mit Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup> als inkompatibel. Ursache könnte eine Absorption von Diazepam in das Material des Behältnisses (Polyvinylchlorid) von RescueFlow<sup>®</sup> sein. Eine Absorption in Polyvinylchlorid ist auch in der Literatur für Diazepam beschrieben.<sup>87</sup>

Des Weiteren wurden auch die Mischinfusionen, die sofort bzw. nach 2, 6, 24 Stunden visuell keine Färbungen zeigten, spektral fotometrisch bei 420 nm Wellenlänge untersucht. Eine Erhöhung der Extinktion um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden wurde bei den Kombinationen HyperHAES<sup>®</sup> mit Dipidolor<sup>®</sup>, Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, Ketanest<sup>®</sup>, Ketanest<sup>®</sup> S, Lidocard B. Braun 2%, Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun, Voluven<sup>®</sup> sowie bei den Kombinationen RescueFlow<sup>®</sup> mit Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun beobachtet. Damit wurden auch diese Mischinfusionen als inkompatibel bewertet. Als Inkompatibilitätsursache kommen direkte chemische Reaktionen zwischen den beteiligten Medikamenten aber auch Absorptionen in das Material des Behältnisses von HyperHAES<sup>®</sup> (Polyethylen) bzw. RescueFlow<sup>®</sup> (Polyvinylchlorid) in Frage.

### 5.8.2 Trübung oder Fällung

Auch bei dem Inkompatibilitätsparameter Trübung oder Fällung gestaltete sich die Analyse teilweise schwierig. Einige der untersuchten Arzneimittel (Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und Stesolid<sup>®</sup>) liegen in ihrer Reinform als Emulsion vor und weisen einen Farbanteil (weiß) auf. Visuell erkennbare Trübungen bzw. Fällungen, die durch Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro und Stesolid<sup>®</sup> hervorgerufen waren, konnten damit nicht ohne weiteres als Inkompatibilität gewertet werden. Eindeutig beantworten ließ sich die Inkompatibilitätsfrage erst durch spektral fotometrische Messungen der Extinktion bei 550 nm Wellenlänge. Laut Literaturangabe wird eine Erhöhung der Extinktion bei 550 nm Wellenlänge als Inkompatibilität bewertet.<sup>1</sup> Dementsprechend erwiesen sich alle oben genannten Mischinfusionen als inkompatibel. Als Ursache der Inkompatibilität kommen Kristallbildungen zwischen den beteiligten Arzneimitteln in Betracht.

Neben diesen Kombinationen wurden auch alle anderen Mischinfusionen spektral fotometrisch bei 550 nm Wellenlänge analysiert. Dabei stellten sich nur HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>, Voluven<sup>®</sup> sowie RescueFlow<sup>®</sup> mit Dipidolor<sup>®</sup>, Glucose 5 Braun, Macrodex<sup>®</sup> 6%, Morphin Merck 10, Trapanal<sup>®</sup> als kompatibel heraus. Kristallbildungen können auch hier Ursache für die Inkompatibilität der Mischinfusionen sein.

### 5.8.3 pH – Wert

Mehrfache Messungen des pH – Wertes haben laut Literaturangabe über den gesamten Beobachtungszeitraum zu erfolgen.<sup>1</sup> Sie sind deshalb von Interesse, weil chemische Veränderungen eines Wirkstoffes als zeitabhängige Reaktion mit einer Änderung des pH – Wertes einhergehen können.<sup>1</sup> Eine Änderung des pH – Wertes ab dem Zeitpunkt der Zugabe um mehr als 0,5 Einheiten und eine pH – Wert Differenz sofort nach dem Mischen um zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugegebenen Arzneimittels gelten dabei als Inkompatibilitätskriterien.<sup>1</sup>

Als inkompatibel erwies sich bei den Zumischungen RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro, Stesolid<sup>®</sup> und bei den Zuspritzungen RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro, Stesolid<sup>®</sup> und zwar aufgrund einer pH – Wert Differenz sofort nach dem Mischen von zwei oder mehr Einheiten vom bekannten Optimum des zugegebenen Arzneimittels.

#### 5.8.4 Spektralfotometrie

Spektral fotometrische Messungen werden herangezogen, um larvierte Inkompatibilitäten erkennen zu lassen. Damit können Interaktionen, die mit bloßem Auge unerkant bleiben würden, nachgewiesen werden. Bei den Interaktionen kann es sich um Komplexbildungen, Kristallbildungen, Ausfällungen, Umsetzungen, Absorptionen, Zersetzungen, etc. handeln. An Inkompatibilitätskriterien werden in der Literatur aufgeführt<sup>1</sup> :

- eine Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum einer Verbindung beträgt mehr als 10%
- eine Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum einer Verbindung beträgt mehr als 2%
- ein Absorptionsmaximum wird verschoben
- oder es werden neue Maxima gebildet

Durch Extinktionserniedrigungen im Absorptionsmaximum um mehr als 10% über 24 Stunden ergaben sich Inkompatibilitäten für die Kombinationen HyperHAES<sup>®</sup> mit Dipidolor<sup>®</sup>, Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, Glucose 5 Braun, Glucose 10 pfrimmer, Glucose – Lösung 20 Prozent Delta Pharma, Glucose 50%, HAES – steril<sup>®</sup> 6%, HAES – steril<sup>®</sup> 10%, Ketanest<sup>®</sup> S, Promit<sup>®</sup>, Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%, Voluven<sup>®</sup> sowie für RescueFlow<sup>®</sup> mit Diazepam – ratiopharm<sup>®</sup>, Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, HyperHAES<sup>®</sup>, Longasteril<sup>®</sup> 40 kochsalzhaltig, Longasteril<sup>®</sup> 70 kochsalzhaltig, Macrodex<sup>®</sup> 6%, Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun, Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%.

Darüber hinaus wurden die Kombinationen HyperHAES<sup>®</sup> mit Glucose 5 Braun, Glucose 10 pfrimmer, Glucose – Lösung 20 Prozent Delta Pharma, HAES – steril<sup>®</sup> 10%, Promit<sup>®</sup> sowie RescueFlow<sup>®</sup> mit Dipidolor<sup>®</sup>, Glucose 5 Braun, Glucose 10 pfrimmer, HAES – steril<sup>®</sup> 10%, HyperHAES<sup>®</sup>, Macrodex<sup>®</sup> 6%, Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun, Promit<sup>®</sup>, Rheomacrodex<sup>®</sup> 10%, Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun, Voluven<sup>®</sup> aufgrund einer Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2% über 24 Stunden als inkompatibel gewertet.

Als mögliche Ursachen für die oben genannten Ergebnisse kommen Komplexbildungen, Umsetzungen oder Absorptionen in Betracht.

### 5.8.5 Filtration

Schwierigkeiten beim Filtrieren und damit bei der Analyse gab es zunächst bei den Mischinfusionen, die als zugemischtes bzw. zugespritztes Arzneimittel Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro oder Stesolid<sup>®</sup> enthielten. Diese Medikamente liegen in ihrer Reinform als Emulsion vor und beinhalten Bestandteile wie Sojabohnenöl und Hühnereigelbphospholipide, die die 0,2 µm großen Poren verstopften. Nach Modifikation der Filterporengröße von 0,2 µm auf 3,0 µm konnten schließlich auch diese Mischinfusionen gefiltert und bewertet werden.

Ein höheres Mischinfusionsnettogewicht als Summennettogewicht gilt als Zeichen einer Inkompatibilität. Somit ergab sich bei den Zumischungen für HyperHAES<sup>®</sup> mit Midazolam – ratiopharm<sup>®</sup> 15mg/3ml sowie für RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2% und bei den Zuspritzungen für HyperHAES<sup>®</sup> mit Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, Lidocard B. Braun 2%, Morphin Merck 10 sowie für RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%, Disoprivan<sup>®</sup> 2%, Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, Hypnomidate<sup>®</sup>, Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun eine Inkompatibilität.

Komplexbildungen oder Kristallbildung zwischen den beteiligten Arzneimitteln können Gründe für diese Subform der Inkompatibilität sein.

Ergebnis der Untersuchungen ist, dass alle hergestellten Mischinfusionen bis auf

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10**

als inkompatibel zu werten sind.

## 5.9 Fazit für die Praxis

Abschließend ist festzustellen, dass die Frage, ob eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und den untersuchten Medikamenten auftritt, anhand der für Kompatibilitätsprüfungen vorgesehenen Kriterien eindeutig beantwortet werden konnte. Eine Entscheidung über die Ursache der inkompatiblen Mischinfusionen konnte jedoch aufgrund der Komplexität der pharmazeutischen Interaktionen nicht getroffen werden.

Im Fall der Anwendung der Small-volume Resuscitation sollte die Infusion einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und die gleichzeitige Injektion von in der Notfall- und Intensivmedizin üblicherweise eingesetzten Medikamenten über getrennte venöse Zugangswege erfolgen. Außerdem sollte ein Zumischen von Arzneimitteln zum gesamten Volumen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung unbedingt vermieden werden. Ungeklärt bleibt jedoch die Situation *in vivo*. Pharmakokinetische aber auch pharmakodynamische Interaktionen könnten zu veränderten Wirkungen oder zu Nebenwirkungen der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen führen. Dies gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

## 6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren hat sich bei traumatisierten Patienten das Konzept der Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung zur Primärtherapie bei schwerer Hypovolämie und Schock etabliert. „Small-volume Resuscitation“ steht dabei für die peripher venöse Bolusgabe von ca. 4 ml/kg KG (d.h. beim Erwachsenen 250 ml) einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung. Entscheidend für die Wirkung ist die schnelle intravenöse Infusion (innerhalb von 2 – 5 Minuten), wodurch es zu einer raschen Erhöhung der Plasmaosmolarität kommt. Hierdurch wird ein osmotischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum sowie an Zellmembranen aufgebaut. Durch Erteilung der Zulassung für hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen zur Therapie des traumatisch – hämorrhagischen Schocks in verschiedenen Ländern, insbesondere in Mitteleuropa, hat das Konzept der Small-volume Resuscitation einen besonderen Stellenwert erlangt. In Deutschland sind seit August 1999 RescueFlow<sup>®</sup> (7,5% NaCl/6% Dextran 70) und seit September 2000 HyperHAES<sup>®</sup> (7,2% NaCl/6% HES 200.000/0,5) zugelassen.

Schwersttraumatisierte Patienten erhalten bei der präklinischen Versorgung in der Regel eine Vielzahl von Medikamenten. Mit der Anzahl der verabreichten Medikamente steigt die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkung. Damit gehören Traumapatienten wie auch Intensivpatienten zu einer Gruppe, die ein besonders hohes Risiko für Medikamenteninteraktionen und damit unerwünschte Arzneimittelwirkungen besitzen. Um bei der Versorgung traumatisierter Patienten unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen zu vermeiden, muss das Spektrum der Interaktionen mit den in der präklinischen Phase verwendeten Medikamente bekannt sein.

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals auf pharmazeutischer Ebene die Kompatibilität der beiden für die Small-volume Resuscitation in Deutschland zugelassenen hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen und den am häufigsten in der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzten Medikamenten. Die Kompatibilitätsprüfung erfolgte für HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> und 32 Medikamente aus dem notfall- und intensivmedizinischen Bereich. Analysiert wurde sowohl das Zumischen jedes dieser Arzneimittel zum gesamten Volumen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung als auch das Zuspritzen dieser Arzneimittel in das Schlauchsystem bei laufender hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidinfusion. Entsprechend den Herstellerangaben betrug die Laufzeit der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen 5

Minuten. Innerhalb dieses Zeitraums wurden die in der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzten Medikamente zugespritzt. Kreislaufstabilisierende Medikamente, Analgetika bzw. Anästhetika wurden innerhalb von 30 – 60 Sekunden injiziert und Volumenersatzmittel als Druckinfusion innerhalb von 5 – 20 Minuten. Bei beiden Verfahren wurde auch die Kompatibilität zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen HyperHAES<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> beurteilt.

Pharmazeutische Medikamenteninteraktionen können sichtbare Effekte (Färbung, Fällung, Trübung) wie auch unsichtbare Effekte (pH – Wert - Veränderungen, Absorptionsvorgänge, Zersetzungsvorgänge, Komplexbildungen, Umsetzungsvorgänge) hervorrufen. Um letztlich bei den Zumischungen als auch bei den Zuspritzungen alle Interaktionsmöglichkeiten nachweisen zu können, kamen in der vorliegenden Arbeit zur Prüfung der Kompatibilität zwischen den hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen und den Medikamenten aus der Notfall- und Intensivmedizin folgende Parameter zur Testung:

Färbung, Trübung oder Fällung, pH – Wert, Titrationsazidität, Spektralfotometrie und Filtration.

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte beim Zumischungsverfahren wie auch beim Zuspritzungsverfahren entsprechend der Inkompatibilitätskriterien für Mischinfusionen und der Tatsache, dass bereits ein einzelner Parameter ausreicht, um eine Inkompatibilität zu beschreiben.

Bei den Zumischungen ergaben sich Inkompatibilitäten für alle hergestellten Mischinfusionen mit Ausnahme von:

HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>, RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10.

Bei den Zuspritzungen stellten sich die folgenden Mischinfusionen als inkompatibel heraus:

HyperHAES<sup>®</sup> mit Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, HyperHAES<sup>®</sup> mit Lidocard B. Braun 2% und HyperHAES<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10 sowie

RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 1%, RescueFlow<sup>®</sup> mit Disoprivan<sup>®</sup> 2%, RescueFlow<sup>®</sup> mit Etomidat<sup>®</sup> - Lipuro, RescueFlow<sup>®</sup> mit Fentanyl<sup>®</sup> - Janssen, RescueFlow<sup>®</sup> mit Hypnomidate<sup>®</sup>, RescueFlow<sup>®</sup> mit Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun und RescueFlow<sup>®</sup> mit Stesolid<sup>®</sup>.

Als Ergebnis der laborchemischen Kompatibilitätsprüfung ist festzustellen, dass sich alle untersuchten Mischinfusionen mit Ausnahme von

- **HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup>**
  
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und**
- **RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10**

als inkompatibel erwiesen.

Aus dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung folgt, dass im Fall der Anwendung der Small-volume Resuscitation die Infusion einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung und die gleichzeitige Injektion von Notfallmedikamenten über getrennte venöse Zugangswege erfolgen muss. Außerdem sollte auf ein Zumischen von Medikamenten zum gesamten Volumen einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung verzichtet werden. Eine Ausnahme scheint die gleichzeitige Applikation von HyperHAES<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> sowie RescueFlow<sup>®</sup> mit Trapanal<sup>®</sup> und RescueFlow<sup>®</sup> mit Morphin Merck 10 darzustellen.

In Mitteleuropa wird zwar von vielen Traumazentren bereits in der Prähospitalphase beim schwersttraumatisierten Patienten das Anlegen mehrerer großlumiger peripher venöser Zugänge zur primären Therapie beim Polytrauma propagiert. Traumapatienten verfügen allerdings oftmals über schlechte Venenverhältnisse oder infolge Hypovolämie oder niedriger Umgebungstemperatur über peripher kollabierte Venen. Dadurch kann bei der präklinischen Versorgung eines schwersttraumatisierten Patienten die Anlage mehrerer großlumiger peripher venöser Zugänge schwierig und zeitkonsumierend sein. Sollte jedoch bei bereits laufender hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidinfusion die Applikation von Notfallmedikamenten (beispielsweise zur Einleitung einer Narkose oder zur Schmerztherapie) noch vor Anlage eines zweiten venösen Zugangs notwendig sein, empfiehlt es sich für diesen Zeitraum die hyperosmolare Kochsalz-Kolloidinfusion zu unterbrechen und als Trägerlösung eine physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Bannert, Ch., Hehenberger, H.**  
Kompatibilität von Mischungen und Zuspritzungen.  
Taschenbuch der Krankenhauspharmazie (1987):187-225.  
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 1987.
2. **Bardenheuer, M., Obertacke, U., Waydhas, C., Nast-Kolb, D., AG Polytrauma der DGU**  
Epidemiologie des Schwerverletzten.  
Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung.  
Notfall & Rettungsmedizin (2000) 3:309-317.
3. **Baue, A.E., Tragus, E.T., Parkins, W.M.**  
A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock.  
J Trauma (1967) 7:743-756.
4. **Bauer, M., Marzi, I., Ziegenfuß, T., Seeck, G., Bühren, V., Larsen, R.**  
Comparative effects of crystalloid and small volume hypertonic hyperoncotic fluid resuscitation on hepatic microcirculation after hemorrhagic shock.  
Circ Shock (1993) 40:187-193.
5. **Bush, W.H., Swanson, D.P.**  
Acute reactions to intravascular contrast media:  
types, risk factors, recognition and specific treatment.  
A J R (1991) 157:1153-1161.
6. **Corso, C.O., Okamoto, S., Rüttinger, D., Messmer, K.**  
Hypertonic saline dextran attenuates leukocyte accumulation in the liver after hemorrhagic shock and resuscitation.  
J Trauma (1999) 46:417-422.
7. **Dieterich, H.-J.**  
Kristalloide versus Kolloide:  
A never ending story?  
Anaesthesist (2001) 50:432-435.

8. **Dieterich, H.-J.**  
Recent Developments in European Colloid Solutions.  
J Trauma (2003) 54:26-30.
9. **Dorr, R.T., Peng, Y.-M., Alberts, D.S.**  
Bleomycin compatibility with selected intravenous medications.  
J Med (1982) 13:121-130.
10. **Dubick, M.A., Ryan, B.A., Summary, J.J., Wade, C.E.**  
Dextran metabolism following infusion of 7.5% NaCl/6% Dextran-70 to euvolemic and hemorrhaged rabbits.  
Drug Dev Res (1992) 25:29-38.
11. **Frey, L., Kesel, K., Prückner, S., Pacheco, A., Welte, M., Messmer, K.**  
Is sodium acetate dextran superior to sodium chloride dextran for small volume resuscitation from traumatic hemorrhagic shock?  
Anesth Analg (1994) 79:517-524.
12. **Gilbert, D.L., Trissel, L.A., Martinez, J.F.**  
Compatibility of ciprofloxacin lactate with sodium bicarbonate during simulated Y-site administration.  
Am J Health – Syst Pharm (1997) 54:1193-1195.
13. **Haljamäe, H.**  
Volume substitution in shock.  
Acta Anaesth Scand (1993) 98:25-28.
14. **Haljamäe, H., Lindgren, S.**  
Fluid therapy: present controversies.  
Yearbook of Intensive care and Emergency Medicine (2000):429-442.  
Springer – Verlag, Berlin Heidelberg New York 2000.
15. **Hannemann, L., Korell, R., Meier – Hellmann, A., Reinhart, K.**  
Hypertone Lösungen auf der Intensivstation.  
Zentralbl Chir (1993) 118:245-249.
16. **Hess, J.R., Dubick, M.A., Summary, J.J., Bangal, N.R., Wade, C.E.**  
The effects of 7.5% NaCl/6% Dextran 70 on coagulation and platelet aggregation in humans.  
J Trauma (1992) 32:40-44.

17. **Hinkelbein, J., Genzwürker, H., Ellinger, K.**  
Kreislaufstabilisierung mit hyperosmolaren Infusionen.  
Aktuelle Perspektiven der Small – Volume Resuscitation.  
Notfallmedizin (2001) 27:494-498.
18. **Holcroft, J.W., Vassar, M.J., Turner, J.E., Derlet, R.W., Kramer, G.C.**  
3% NaCl and 7.5% NaCl/Dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients.  
Ann Surg (1987) 206:279-286.
19. **Isert, P.R., Lee, D., Naidoo, D., Carasso, M.L., Kennedy, R.A.**  
Compatibility of propofol, fentanyl and vecuronium mixtures designed for potential  
use in anesthesia and patient transport.  
J Clin Anesth (1996) 8:329-336.
20. **Jung, F., Koscielny, J., Mrowietz, C., Förster, H., Schimetta, W.,  
Kiesewetter, H., Wenzel, E.**  
Einfluß der Molekülstruktur von Hydroxyäthylstärke auf die Eliminationskinetik und  
die Fließfähigkeit des Blutes bei Probanden.  
Arzneim – Forsch/Drug Res (1993) 43:99-105.
21. **Klaus, T., Ahonen, O., Ahonen, J.**  
Drug interactions.  
Curr Opin Anaesth (2001) 14:411-416.
22. **Kramer, G.C., Perron, P.R., Lindsey, D.C., Ho, H.S., Gunther, R.A.,  
Boyle, W.A., Holcroft, J.W.**  
Small – volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution.  
Surgery (1986) 100:239-246.
23. **Kramer, G.C., Wade, C.E., Prough, D.S.**  
Hypertonic saline dextran: efficacy and regulatory approval.  
Acta Anaesth Scand (1998) 42:141-144.
24. **Krausz, M.M., Bar-Ziv, M., Rabinovici, R., Gross, D.**  
“Scoop and run” or stabilize hemorrhagic shock with normal saline  
or small-volume hypertonic saline?  
J Trauma (1992) 33:6-10.

25. **Krausz, M.M., Kablan, M., Rabinovici, R., Klein, B., Sherman, Y., Gross, D.**  
Effect of injured vessel size on bleeding following hypertonic saline infusion in uncontrolled hemorrhagic shock in anesthetized rats.  
Circ Shock (1991) 35:9-13.
  
26. **Kreimeier, U.**  
Das Konzept der Small-volume resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalz-Dextran-Lösung. Grundlagen, Effektivität und Bedeutung für die Therapie der akuten Hypovolämie und der schockspezifischen Mikrozirkulationsstörung.  
Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Abbott GmbH, Wiesbaden, 1. Auflage, 1995.
  
27. **Kreimeier, U.**  
Neuere Möglichkeiten des Volumenersatzes.  
Volumenersatztherapie (2001):97-111.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2001.
  
28. **Kreimeier, U.**  
Volumen – was bringt das neue Millenium?  
Anaesthesist (2001) 50:429-431.
  
29. **Kreimeier, U., Brückner, U.B., Niemczyk, S., Messmer, K.**  
Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow.  
Circ Shock (1990) 32:83-99.
  
30. **Kreimeier, U., Christ, F., Frey, L., Habler, O., Thiel, M., Welte, M., Zwissler, B., Peter, K.**  
Small - volume Resuscitation beim hypovolämischen Schock.  
Konzeption, experimentelle und klinische Ergebnisse - eine Standortbestimmung.  
Anaesthesist (1997) 46:309-328.
  
31. **Kreimeier, U., Lackner, C.K., Prückner, S., Ruppert, M., Peter, K.**  
Permissive Hypotension beim schweren Trauma.  
Anaesthesist (2002) 51:787-799.
  
32. **Kreimeier, U., Lackner, Chr. K., Prückner, S., Ruppert, M., Peter, K.**  
Neue Strategien in der Volumenersatztherapie beim Polytrauma.  
Notfall & Rettungsmedizin (2003) 6:77-88.

33. **Kreimeier, U., Meßmer, K.**  
Prehospital fluid resuscitation.  
Anaesthesist (1996) 45:884-899.
34. **Kreimeier, U., Messmer, K.**  
Small-volume resuscitation.  
Baillière`s Clinical Anaesthesiology (1988) 2:545-577.
35. **Kreimeier, U., Messmer, K.**  
Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine.  
Advantages and disadvantages of hypertonic solutions.  
Acta Anaesth Scand (2002) 46:625-638.
36. **Kreimeier, U., Peter, K., Meßmer, K.**  
Small volume – large benefit?  
Anaesthesist (2001) 50:442-449.
37. **Kreimeier, U., Peter, K., Meßmer, K.**  
Small – volume Resuscitation bei Trauma und Schock.  
Notfall & Rettungsmedizin (2001) 4:608-618.
38. **Kröll, W., Gaßmayr, S.E.**  
Small - Volume Resuscitation.  
Möglichkeiten und Grenzen in der prähospitalen Therapie polytraumatisierter Patienten.  
Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Gablitz 2000.
39. **Kröll, W., Gaßmayr, S.E., Moser, R.L.**  
Zielorientierte prähospitaler Volumetherapie.  
Notarzt (1998) 14:110-115.
40. **Kröll, W., Pölz, W., Schimetta, W.**  
Hyperosmolarer Flüssigkeitsersatz in der Behandlung des hypovolämischen Schocks?  
Akt Ernähr Med (1993) 18:243-249.
41. **Kulla, M., Hauke, J., Helm, M., Lampl, L.**  
„Small volume resuscitation“ (SVR) im militärischen Umfeld.  
Chance oder Risiko?  
Kongressbericht von der 14.Jahrestagung der ITACCS.  
Notfall & Rettungsmedizin (2001) 4:604-607.

42. **Laubenthal, H., Peter, K., Messmer, K.**  
Dextran for traumatic shock patients in spite of possible anaphylactic reactions?  
Circ Shock (1987) 21:372.
43. **Lehmann, G., Asskali, F., Förster, H.**  
Schwerer Zwischenfall nach i.v. – Applikation von 10 ml (0,6g) 6%igem Dextran 60  
bei einem gesunden Probanden.  
Anaesthesist (2002) 51:820-824.
44. **Maghsudi, M., Nerlich, M.**  
Management of polytrauma.  
Preclinical handling and shock unit management.  
Chirurg (1998) 69:313-322.
45. **Mahlberg, K., Krootila, K., Uusitalo, R.**  
Compatibility of corticosteroids and antibiotics in combination.  
J Cataract Refract Surg (1997) 23:878-882.
46. **Mangiameli, S., Calabrese, V., Cantarella, G., Milazzo, G., Nicolosi, D., Rizza, V.**  
Compatibility of reduced glutathione (GSH) with different solutions currently used  
in anesthesia and reanimation.  
Minerva Anesthesiol (1995) 61:407-409.
47. **Maningas, P.A., DeGuzman, L.R., Tillman, F.J., Hinson, C.S., Priegnitz, K.J.,  
Volk, K.A., Bellamy, R.F.**  
Small – Volume Infusion of 7,5% NaCl in 6% dextran 70<sup>®</sup> for the treatment of severe  
hemorrhagic shock in swine.  
Ann Emerg Med (1986) 15:1131-1137.
48. **Mattox, K.L., Maningas, P.A., Moore, E.E., Mateer, J.R., Marx, J.A.,  
Arahamian, C., Burch, J.M., Pepe, P.E.**  
Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post – traumatic hypotension.  
Ann Surg (1991) 213:482-491.
49. **Mazzoni, M.C., Borgström, P., Intaglietta, M., Arfors, K.-E.**  
Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic  
saline – dextran reinfusion.  
Circ Shock (1990) 31:407-418.

50. **Messelken, M., Dirks, B.**  
Zentrale Auswertung von Notarzteinsätzen im Rahmen externer Qualitätssicherung.  
Ein Pilotprojekt der agswm (Arbeitsgemeinschaft Südwestdeutscher Notärzte)  
in Baden-Württemberg.  
Notfall & Rettungsmedizin (2001) 4:408-415.
51. **Michaels, M.R., Stauffer, G.L., Haas, D.P.**  
Propofol compatibility with other intravenous drug products -  
two new methods of evaluating iv emulsion compatibility.  
Ann Pharmacother (1996) 30:228-232.
52. **Milde, A.S., Motsch J.**  
Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten.  
Anaesthesist (2003) 52:839-859.
53. **Mols, P., Robert, P., Henry, B., Fox, A., Gillet, J.B., Flamand, J.P.,  
Bepperling, F.**  
Study on the feasibility and hemodynamic efficacy of intravenous administration of  
small volume 7.2% NaCl/6% hydroxyethyl starch 200/0.5 in trauma patients during  
the prehospital period – a pilot study.  
Jeur (1999) 3:99-104.
54. **Moon, P.F., Snyder, J.R., Haskins, S.C., Perron, P.R., Kramer, G.C.**  
Effects of a highly concentrated hypertonic saline-dextran volume expander on  
cardiopulmonary function in anesthetized normovolemic horses.  
Am J Vet Res (1991) 52:1611-1618.
55. **Müller, H.-J., Frank, C.**  
Stabilität von Gemcitabin.  
Untersuchungen in drei unterschiedlichen Infusionsbehältnissen.  
Krankenhauspharmazie (2000) 8:435-438.
56. **Nakayama, S., Sibley, L., Gunther, R.A., Holcroft, J.W., Kramer, G.C.**  
Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock.  
Circ Shock (1984) 13:149-159.

57. **Nolte, D., Bayer, M., Lehr, H.A., Becker, M., Krombach, F., Kreimeier, U., Messmer, K.**  
Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle  
by hyperosmolar saline dextran.  
Am J Physiol (1992) 263:H1411-1416.
58. **Oeser, D.E., Polansky, M., Thomas-Parks, N.P., Varon, J.**  
Incidence of major drug interactions and associated adverse drug events  
in a surgical intensive care unit.  
Intensive Care World (1994) 15:176-180.
59. **Papp-Jámbor, C., Jaschinski, U., Forst, H.**  
Cytochrom – P450 – Enzyme und ihre Bedeutung für Medikamenteninteraktionen.  
Anaesthesist (2002) 51:2-15.
60. **Penfield, W.G.**  
The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections.  
Am J Physiol (1919) 48:121-132.
61. **Peterson, G.M., Miller, K.A., Galloway, J.G., Dunne, P.F.**  
Compatibility and stability of fentanyl admixtures in polypropylene syringes.  
J Clin Pharm Ther (1998) 23:67-72.
62. **Pöhlmann, R.**  
Hydroxyethylstärke.  
Chemische Charakterisierung und Pharmakokinetik.  
Krankenhauspharmazie (1991) 11:496-498.
63. **Pranker, R.J., Jones, R.D.**  
Physicochemical compatibility of propofol with thiopental sodium.  
Am J Health – System Pharm (1996) 53:2606-2610.
64. **Rabinovici, R., Yue, T.L., Krausz, M.M., Sellers, T.S., Lynch, K.M., Feuerstein, G.**  
Hemodynamic, hematologic and eicosanoid mediated mechanisms in 7.5 percent sodium chlorid  
treatment of uncontrolled hemorrhagic shock.  
Surg Gynecol Obstet (1992) 175:341-354.

65. **Ragaller, M., Albrecht, D.M.**  
Hypertone Lösungen: Volumen auf Pump?  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther (2001) 36:155-158.
66. **Raupp, P., Kries, R.v., Pfahl, H.-G., Manz, F.**  
Glycero - vs glucose – phosphate in parenteral nutrition of premature infants:  
A comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility.  
J P E N (1991) 15:469-473.
67. **Reed, R.L., Johnston, J.D., Chen, Y., Fischer, R.P.**  
Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation.  
J Trauma (1991) 31:8-14.
68. **Reinert M.**  
Die Wirkung hypertonischer Kochsalzlösung im irreversiblen hämorrhagischen Schock der Ratte.  
Zeitschr Kreislaufforsch (1966) 55:134-137.
69. **Rocha e Silva, M.**  
Hypertonic saline resuscitation: a new concept.  
Baillière`s Clinical Anaesthesiology (1997) 11:127-142.
70. **Rocha e Silva, M., Velasco, I.T., Nogueira da Silva, R.I., Oliveira, M.A., Negraes, G.A.**  
Hyperosmotic sodium salts reverse hemorrhagic shock: other solutes do not.  
Am J Physiol (1987) 253:H751-H762.
71. **Roth, A., Angster, R., Forst, H.**  
Begleitmedikation.  
Notwendigkeit, Nebenwirkungen und Interaktionen in der perioperativen Phase.  
Anaesthesist (1999) 48:267-283.
72. **Schimetta, W., Schöch, H., Kröll, W., Pölz, W., Pölz, G., Mauritz, W.**  
Safety of hypertonic hyperoncotic solutions – a survey from Austria.  
Wien Klin Wochenschr (2002) 114/3:89-95.
73. **Schwamberger, K., Bodner, E., Schennach, W.**  
Kompatibilitätsstudie für intravenöse Mischinjektionen mit Doxyzyklin.  
Med Welt (1974) 7:280-281.

74. **Seargeant, L.E., Kobrinsky, N.L., Sus, C.J., Nazeravich, D.R.**  
In vitro stability and compatibility of daunorubicin, cytarabine and etoposide.  
Cancer Treat Rep (1987) 71:1189-1192.
75. **Silbert, S.**  
The treatment of thromboangiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solutions:  
preliminary report.  
JAMA (1926) 86:1759-1761.
76. **Sommermeier, K.**  
Vergleichende physikochemische Untersuchungen an Hydroxyethylstärken 200/0,5.  
Krankenhauspharmazie (1992) 12:580-584.
77. **Sommermeier, K., Cech, F., Schmidt, M., Weidler, B.**  
Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch – chemische Charakterisierung.  
Krankenhauspharmazie (1987) 8:271-278.
78. **Statistisches Bundesamt**  
Gesundheitswesen.  
Todesursachen in Deutschland 2002.  
Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2004.
79. **Strecker, U., Dick, W., Madjidi, A., Ant, M.**  
The effect of the type of colloid on the efficacy of hypertonic saline colloid mixtures  
in hemorrhagic shock: dextran versus hydroxyethyl starch.  
Resuscitation (1993) 25:41-45.
80. **Summary, J.J., Dubick, M.A., Zaucha, G.M., Kilani, A.F., Korte, D.W., Wade, C.E.**  
Acute and subacute toxicity of 7.5% hypertonic saline/6% dextran70 (HSD) in dogs.  
1. Serum immunoglobulin and complement responses.  
J Appl Toxicol (1992) 12:261-266.
81. **Tollofsrud, S., Tonnessen, T., Skraastad, O., Noddeland, H.**  
Hypertonic saline and dextran in normovolaemic and hypovolaemic healthy  
volunteers increases interstitial and intravascular fluid volumes.  
Acta Anaesth Scand (1998) 42:145-153.

82. **Treib, J., Baron, J.-F., Grauer, M.T., Strauss, R.G.**  
An international view of hydroxyethyl starches.  
Intensive Care Med (1999) 25:258-268.
83. **Trimmel, H.**  
Hyperthes in der Primärphase des hypovolämischen Schocks  
Rettungsdienst (1995) 8:590-597.
84. **Trissel, L.A.**  
Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products.  
Crit Care Med (2001) 29:466-468.
85. **Trissel, L.A.**  
Handbook on injectible drugs.  
American Society of Health – System Pharmacists, Bethesda, Maryland.  
10<sup>th</sup> Edition 1999.
86. **Trissel, L.A.**  
Handbook on injectible drugs.  
American Society of Health – System Pharmacists, Bethesda, Maryland.  
11<sup>th</sup> Edition 2001.
87. **Trissel, L.A.**  
Stability of compounded formulations.  
American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. .  
Second Edition 2000.
88. **Trissel, L.A., Gilbert, D.L., Martinez, J.F.**  
Compatibility of doxorubicin hydrochloride liposome injection with selected other  
drugs during simulated Y-site administration.  
Am J Health – System Pharm (1997) 54:2708-2713.
89. **Trissel, L.A., Gilbert, D.L., Martinez, J.F.**  
Compatibility of propofol injectible emulsion with selected drugs during simulated  
Y-site administration.  
Am J Health – System Pharm (1997) 54:1287-1292.

90. **Trissel, L.A., Gilbert, D.L., Martinez, J.F., Baker, M.B., Walter, W.V., Mirtallo, J.M.**  
Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration.  
Am J Health – System Pharm (1997) 54:1295-1300.
91. **Trissel, L.A., Gilbert, D.L., Martinez, J.F., Kim, M.C.**  
Compatibility of remifentanyl hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration.  
Am J Health – System Pharm (1997) 54:2192-2196.
92. **Trissel, L.A., Martinez, J.F., Gilbert, D.L.**  
Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration.  
Am J Health – System Pharm (1997) 54:1735-1741.
93. **Vassar, M.J., Fischer, R.P., O'Brien, P.E., L' Bachulis, B., Chambers, J.A., Hoyt, D.B., Holcroft, J.W., and the Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients**  
A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70.  
Arch Surg (1993) 128:1003-1013.
94. **Vassar, M.J., Perry, C.A., Gannaway, W.L., Holcroft, J.W.**  
7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport.  
Arch Surg (1991) 125:1065-1072.
95. **Wade, C.E., Grady, J., Kramer, G.**  
Efficacy of hypertonic saline dextran (HSD) in patients with traumatic hypotension: meta – analysis of individual patient data.  
Acta Anaesth Scand (1997) 110:77-79.
96. **Wade, C.E., Kramer, G.C., Grady, J.J., Fabian, T.C., Younes, R.N.**  
Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta – analysis of controlled clinical studies.  
Surgery (1997) 122:609-616.

97. **Wade, C.E., Tillman, F.J., Loveday, J.A., Blackmon, A., Potanko, E., Hunt, M.M., Hannon, J.P.**  
Effect of dehydration on cardiovascular responses and electrolytes after hypertonic saline/  
dextran treatment for moderate hemorrhage.  
Lab Invest (1992) 21:113-119.
98. **Walker, S., Tailor, S.A.N., Lee, M., Louie, L., Louie, M., Simor, A.E.**  
Amphotericine B in lipid emulsion:  
stability, compatibility and in vitro antifungal activity.  
Antimicrob Agents Chemother (1998) 42:762-766.
99. **Waschke, K.F., Frietsch, T.**  
Selection of adequate substitutes for intravascular volume replacement.  
Intern J Intensive Care (1999):135-143.
100. **Weidler, B., Sommermeyer, K.**  
Hydroxyethylstärke – Kinetik im Probandenversuch:  
Einfluß von Molekulargewicht, Substitution und Substitutionsposition.  
Hydroxyethylstärke: Eine aktuelle Übersicht (1989):45-57.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1989.
101. **Xu, Qu.A., Trissel, L.A., Martinez, J.F.**  
Rapid loss of fentanyl citrate admixed with fluorouracil in  
polyvinyl chloride containers.  
Ann Pharmacother (1997) 31:297-302.
102. **Younes, R.N., Aun, F., Ching, C.T., Goldenberg, D.C., Franco, M.H.,  
Miura, F.K., Santos, S.S., Sequeiros, I.M.M., Rocha e Silva, M., Fujimura, I.,  
Biolini, D.**  
Prognostic factors to predict outcome following the administration of  
hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients.  
Shock (1997) 7:79-83.
103. **Zhang, Y., Xu, Qu.A., Trissel, L.A., Williams, K.Y.**  
Compatibility and stability of linezolid injection admixed  
with three quinolone antibiotics.  
Ann Pharmacother (2000) 34:966-1001.

104. **Ziegenfuß, T.**  
Polytrauma.  
Präklinische Erstversorgung und Schockraummanagement.  
Anaesthesist (1998) 47:415-431.
105. **Zolk, O., El-Armouche, A., Eschenhagen, Th.**  
Arzneimittelwechselwirkungen für die Praxis:  
Welche Kombinationen sind tabu?  
MMW – Fortschr Med (2001) 51-52:24-32.

# Anhang

Auswertebogen zur Kompatibilitätsprüfung										
HyperHAES bzw. RescueFlow/.....										
Verfahren: <b>Zumischung</b> bzw. <b>Zuspritzung</b>										
PG 1	PG 2	PG 3	PG 4	PG 5	PG 6	PG 7	PG 8	PG 9	PG 10	PG 11
Datum: <u>Anfang:</u>					Ende:			Uhrzeit: <u>Anfang:</u>		Ende:
<u>visuell</u>		<u>Zeitpunkt:</u>		Ja	Nein	<u>Bemerkung:</u>				
<b>Färbung</b>		Sofort		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Färbung</b>		Nach 2 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Färbung</b>		Nach 6 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Färbung</b>		Nach 24 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<u>visuell</u>		<u>Zeitpunkt:</u>		Ja	Nein	<u>Bemerkung:</u>				
<b>Trübung</b>		Sofort		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Trübung</b>		Nach 2 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Trübung</b>		Nach 6 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Trübung</b>		Nach 24 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<u>visuell</u>		<u>Zeitpunkt:</u>		Ja	Nein	<u>Bemerkung:</u>				
<b>Fällung</b>		Sofort		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Fällung</b>		Nach 2 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Fällung</b>		Nach 6 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>Fällung</b>		Nach 24 Stunden		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
		<u>Zeitpunkt:</u>				<u>Bemerkung:</u>				
<b>pH - Wert</b>		Sofort:								
<b>pH - Wert</b>		Nach 2 Stunden:								
<b>pH - Wert</b>		Nach 6 Stunden:								
<b>pH - Wert</b>		Nach 24 Stunden:								
<u>Anmerkungen:</u>										

Titrationsazidität																																								
pH – Wert HyperHAES: bzw. RescueFlow:																																								
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Zugabe von:	pH – Wert:																																							
Spektralfotometrie (900 nm – 190 nm)																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Zeitpunkt:</u></th> <th><u>Simple Reads:</u></th> <th><u>Simple Reads:</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Sofort:</td> <td>420 nm:</td> <td>550 nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nach 2 Stunden:</td> <td>420 nm:</td> <td>550 nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nach 6 Stunden:</td> <td>420 nm:</td> <td>550 nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Nach 24 Stunden:</td> <td>420 nm:</td> <td>550 nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> <tr> <td>nm:</td> <td>nm:</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Zeitpunkt:</u>	<u>Simple Reads:</u>	<u>Simple Reads:</u>	Sofort:	420 nm:	550 nm:	Nach 2 Stunden:	420 nm:	550 nm:	Nach 6 Stunden:	420 nm:	550 nm:	Nach 24 Stunden:	420 nm:	550 nm:	nm:	nm:	nm:	nm:	nm:	nm:																		
<u>Zeitpunkt:</u>	<u>Simple Reads:</u>	<u>Simple Reads:</u>																																						
Sofort:	420 nm:	550 nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
Nach 2 Stunden:	420 nm:	550 nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
Nach 6 Stunden:	420 nm:	550 nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
Nach 24 Stunden:	420 nm:	550 nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
	nm:	nm:																																						
Filtration																																								
Filtrationsmenge:																																								
Ausgangsgewicht Filter:																																								
Endgewicht Filter:																																								
Nettogewicht Filter:																																								
<u>Anmerkungen:</u>																																								

Abbildung 12: Auswertebogen zur Kompatibilitätsprüfung

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion	
<b>Trägerlösung: HyperHAES®</b>	Diazepam – ratiopharm®	✓	
	Dipidolor®		∅
	Disoprivan® 1%	✓	
	Disoprivan® 2%	✓	
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓	
	Etomidat® - Lipuro	✓	
	Fentanyl® - Janssen		∅
	Glucose 5 Braun	✓	
	Glucose 10 pfrimmer	✓	
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓	
	Glucose 50%	✓	
	Haemaccel® 35	✓	
	HAES – steril® 6%	✓	
	HAES – steril® 10%	✓	
	HyperHAES®		
	Hypnomidate®	✓	
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓	
	Ketanest®		∅
	Ketanest® S		∅
	Lidocard B. Braun 2%		∅
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓	
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓	
	Macrodex® 6%	✓	
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓	
	Morphin Merck 10	✓	
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓	
	Promit®	✓	
	RescueFlow®	✓	
	Rheomacrodex® 10%	✓	
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun		∅
	Stesolid®	✓	
	Trapanal®	✓	
Tutofusin®	✓		
Voluven®		∅	

**Tabelle 6:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden  
✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion
<b>Trägerlösung: RescueFlow®</b>	Diazepam – ratiopharm®	∅
	Dipidolor®	✓
	Disoprivan® 1%	✓
	Disoprivan® 2%	✓
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓
	Etomidat® - Lipuro	✓
	Fentanyl® - Janssen	∅
	Glucose 5 Braun	✓
	Glucose 10 pfrimmer	✓
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓
	Glucose 50%	✓
	Haemaccel® 35	✓
	HAES – steril® 6%	✓
	HAES – steril® 10%	✓
	HyperHAES®	✓
	Hypnomidate®	✓
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓
	Ketanest®	✓
	Ketanest® S	✓
	Lidocard B. Braun 2%	✓
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓
	Macrodex® 6%	✓
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓
	Morphin Merck 10	✓
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓
	Promit®	✓
	RescueFlow®	
	Rheomacrodex® 10%	✓
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	∅
	Stesolid®	✓
	Trapanal®	✓
	Tutofusin®	✓
Voluven®	✓	

**Tabelle 7:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
 Kriterium: Extinktionserhöhung bei 420 nm um mehr als 0,01 Einheiten über 24 Stunden  
 ✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion
<b>Trägerlösung: HyperHAES®</b>	Diazepam – ratiopharm®	∅
	Dipidolor®	∅
	Disoprivan® 1%	∅
	Disoprivan® 2%	∅
	Dormicum® V 5mg/5ml	∅
	Etomidat® - Lipuro	∅
	Fentanyl® - Janssen	∅
	Glucose 5 Braun	∅
	Glucose 10 pfrimmer	∅
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	∅
	Glucose 50%	∅
	Haemaccel® 35	∅
	HAES – steril® 6%	∅
	HAES – steril® 10%	∅
	HyperHAES®	
	Hypnomidate®	∅
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	∅
	Ketanest®	∅
	Ketanest® S	∅
	Lidocard B. Braun 2%	∅
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	∅
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	∅
	Macrodex® 6%	∅
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	∅
	Morphin Merck 10	∅
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	∅
	Promit®	∅
	RescueFlow®	∅
	Rheomacrodex® 10%	∅
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	∅
	Stesolid®	∅
	Trapanal®	√
	Tutofusin®	∅
Voluven®	√	

**Tabelle 8:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung

Kriterium: Extinktionserhöhung bei 550 nm über 24 Stunden

√ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

		Kompatibilität der Mischinfusion	
Zugemischtes Medikament (Handelsname)			
<b>Trägerlösung: RescueFlow®</b>	Diazepam – ratiopharm®		∅
	Dipidolor®	√	
	Disoprivan® 1%		∅
	Disoprivan® 2%		∅
	Dormicum® V 5mg/5ml		∅
	Etomidat® - Lipuro		∅
	Fentanyl® - Janssen		∅
	Glucose 5 Braun	√	
	Glucose 10 pfrimmer		∅
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma		∅
	Glucose 50%		∅
	Haemaccel® 35		∅
	HAES – steril® 6%		∅
	HAES – steril® 10%		∅
	HyperHAES®		∅
	Hypnomidate®		∅
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun		∅
	Ketanest®		∅
	Ketanest® S		∅
	Lidocard B. Braun 2%		∅
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig		∅
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig		∅
	Macrodex® 6%	√	
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml		∅
	Morphin Merck 10	√	
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun		∅
	Promit®		∅
	RescueFlow®		
	Rheomacrodex® 10%		∅
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun		∅
	Stesolid®		∅
Trapanal®	√		
Tutofusin®		∅	
Voluven®		∅	

**Tabelle 9:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung

Kriterium: Extinktionserhöhung bei 550 nm über 24 Stunden

√ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

Trägerlösung	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	pH – HyperHAES®	pH – Sofort	Titrationssazidität/ Titrationssalkalität
HyperHAES®	Diazepam – ratiopharm®	5,346	5,538	0,91 µmol N HCl
HyperHAES®	Dipidolor®	5,419	4,293	3,45 µmol N NaOH
HyperHAES®	Disoprivan® 1%	5,107	6,458	1,149 µmol N HCl
HyperHAES®	Disoprivan® 2%	5,114	5,819	0,57 µmol N HCl
HyperHAES®	Dormicum® V 5mg/5ml	5,064	4,500	0,952 µmol N NaOH
HyperHAES®	Etomidat® - Lipuro	5,319	5,656	0,604 µmol N HCl
HyperHAES®	Fentanyl® - Janssen	5,398	5,247	0,14 µmol N NaOH
HyperHAES®	Glucose 5 Braun	5,435	5,037	0,349 µmol N NaOH
HyperHAES®	Glucose 10 pfrimmer	5,476	5,140	0,116 µmol N NaOH
HyperHAES®	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	5,399	4,950	0,39 µmol N NaOH
HyperHAES®	Glucose 50%	5,160	4,829	0,215 µmol N NaOH
HyperHAES®	Haemacel® 35	5,421	7,054	30,3 µmol N HCl
HyperHAES®	HAES – steril® 6%	5,131	5,182	0,0005 µmol N HCl
HyperHAES®	HAES – steril® 10%	5,222	5,079	0,102 µmol N NaOH
HyperHAES®				
HyperHAES®	Hypnomidate®	5,134	5,440	0,52 µmol N HCl
HyperHAES®	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	5,198	5,473	0,056 µmol N HCl
HyperHAES®	Ketanest®	5,362	5,160	0,3 µmol N NaOH
HyperHAES®	Ketanest® S	5,307	4,965	0,222 µmol N NaOH
HyperHAES®	Lidocard B. Braun 2%	5,386	6,629	1,67 µmol N HCl
HyperHAES®	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	5,129	4,821	0,355 µmol N NaOH
HyperHAES®	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	5,194	5,311	0,001 µmol N HCl
HyperHAES®	Macrodex® 6%	5,421	5,178	0,187 µmol N NaOH
HyperHAES®	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	5,358	4,664	1,45 µmol N NaOH
HyperHAES®	Morphin Merck 10	5,378	5,183	0,042 µmol N HCl
HyperHAES®	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	5,105	8,013	1522,5 µmol N HCl
HyperHAES®	Promit®	5,407	4,950	0,44 µmol N NaOH
HyperHAES®	RescueFlow®	5,141	4,492	0,671 µmol N NaOH
HyperHAES®	Rheomacrodex® 10%	5,366	5,156	0,222 µmol N NaOH
HyperHAES®	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	5,131	6,006	5,47 µmol N HCl
HyperHAES®	Stesolid®	5,393	5,367	0,074 µmol N HCl
HyperHAES®	Trapanal®	5,057	9,539	164,1 µmol N HCl
HyperHAES®	Tutofusin®	5,434	5,134	0,142 µmol N NaOH
HyperHAES®	Voluven®	5,155	5,257	0,035 µmol N HCl

**Tabelle 10:** Titrationssazidität/Titrationssalkalität bei den Zumischungen zu HyperHAES®

Trägerlösung	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	pH – RescueFlow®	pH – sofort	Titrationssazidität/ Titrationssalkalität
RescueFlow®	Diazepam – ratiopharm®	4,247	5,154	14,71 µmol N HCl
RescueFlow®	Dipidolor®	4,170	3,960	1,22 µmol N NaOH
RescueFlow®	Disoprivan® 1%	4,262	4,866	1,121 µmol N HCl
RescueFlow®	Disoprivan® 2%	4,264	4,510	0,4 µmol N HCl
RescueFlow®	Dormicum® V 5mg/5ml	4,217	4,085	0,39 µmol N NaOH
RescueFlow®	Etomidat® - Lipuro	4,198	4,697	2,15 µmol N HCl
RescueFlow®	Fentanyl® - Janssen	4,255	4,238	0,17 µmol N NaOH
RescueFlow®	Glucose 5 Braun	4,203	4,285	0,232 µmol N HCl
RescueFlow®	Glucose 10 pfrimmer	4,252	4,225	0,084 µmol N NaOH
RescueFlow®	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	4,222	4,160	0,163 µmol N NaOH
RescueFlow®	Glucose 50%	4,241	4,197	0,264 µmol N NaOH
RescueFlow®	Haemaccel® 35	4,226	6,985	138,5 µmol N HCl
RescueFlow®	HAES – steril® 6%	4,238	4,440	0,45 µmol N HCl
RescueFlow®	HAES – steril® 10%	4,229	4,419	0,4 µmol N HCl
RescueFlow®	HyperHAES®	4,244	4,475	0,409 µmol N HCl
RescueFlow®	Hypnomidate®	4,234	4,913	3,074 µmol N HCl
RescueFlow®	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	4,275	4,503	0,445 µmol N HCl
RescueFlow®	Ketanest®	4,210	4,277	0,039 µmol N HCl
RescueFlow®	Ketanest® S	4,243	4,147	0,411 µmol N NaOH
RescueFlow®	Lidocard B. Braun 2%	4,226	5,283	2,403 µmol N HCl
RescueFlow®	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	4,254	4,374	0,287 µmol N HCl
RescueFlow®	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	4,240	4,513	1,17 µmol N HCl
RescueFlow®	Macrodex® 6%	4,264	4,390	0,238 µmol N HCl
RescueFlow®	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	4,250	4,133	0,549 µmol N NaOH
RescueFlow®	Morphin Merck 10	4,234	4,143	0,23 µmol N NaOH
RescueFlow®	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	4,208	7,993	1459,2 µmol N HCl
RescueFlow®	Promit®	4,249	4,227	0,27 µmol N NaOH
RescueFlow®				
RescueFlow®	Rheomacrodex® 10%	4,255	4,412	0,404 µmol N HCl
RescueFlow®	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	4,255	5,677	31,1 µmol N HCl
RescueFlow®	Stesolid®	4,237	4,373	0,29 µmol N HCl
RescueFlow®	Trapanal®	4,245	9,598	179,647 µmol N HCl
RescueFlow®	Tutofusin®	4,246	4,400	0,37 µmol N HCl
RescueFlow®	Voluven®	4,205	4,362	0,31 µmol N HCl

**Tabelle 11:** Titrationssazidität/Titrationssalkalität bei den Zumischungen zu RescueFlow®

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion
<b>Trägerlösung: HyperHAES®</b>	Diazepam – ratiopharm®	✓
	Dipidolor®	∅
	Disoprivan® 1%	✓
	Disoprivan® 2%	✓
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓
	Etomidat® - Lipuro	✓
	Fentanyl® - Janssen	∅
	Glucose 5 Braun	∅
	Glucose 10 pfrimmer	∅
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	∅
	Glucose 50%	∅
	Haemaccel® 35	✓
	HAES – steril® 6%	∅
	HAES – steril® 10%	∅
	HyperHAES®	
	Hypnomidate®	✓
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓
	Ketanest®	✓
	Ketanest® S	∅
	Lidocard B. Braun 2%	✓
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓
	Macrodex® 6%	✓
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓
	Morphin Merck 10	✓
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓
	Promit®	∅
	RescueFlow®	✓
	Rheomacrodex® 10%	∅
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓
	Stesolid®	✓
	Trapanal®	✓
	Tutofusin®	✓
	Voluven®	∅

**Tabelle 12:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10%  
über 24 Stunden

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion	
<b>Trägerlösung: RescueFlow®</b>	Diazepam – ratiopharm®		∅
	Dipidolor®	✓	
	Disoprivan® 1%	✓	
	Disoprivan® 2%	✓	
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓	
	Etomidat® - Lipuro	✓	
	Fentanyl® - Janssen		∅
	Glucose 5 Braun	✓	
	Glucose 10 pfrimmer	✓	
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓	
	Glucose 50%	✓	
	Haemaccel® 35	✓	
	HAES – steril® 6%	✓	
	HAES – steril® 10%	✓	
	HyperHAES®		∅
	Hypnomidate®	✓	
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓	
	Ketanest®	✓	
	Ketanest® S	✓	
	Lidocard B. Braun 2%	✓	
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig		∅
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig		∅
	Macrodex® 6%		∅
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓	
	Morphin Merck 10	✓	
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun		∅
	Promit®	✓	
	RescueFlow®		
	Rheomacrodex® 10%		∅
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓	
	Stesolid®	✓	
	Trapanal®	✓	
Tutofusin®	✓		
Voluven®	✓		

**Tabelle 13:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
Kriterium: Extinktionserniedrigung im Absorptionsmaximum um mehr als 10%  
über 24 Stunden

✓ = Mischinfusion kompatibel    ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion
<b>Trägerlösung: HyperHAES®</b>	Diazepam – ratiopharm®	✓
	Dipidolor®	✓
	Disoprivan® 1%	✓
	Disoprivan® 2%	✓
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓
	Etomidat® - Lipuro	✓
	Fentanyl® - Janssen	✓
	Glucose 5 Braun	∅
	Glucose 10 pfrimmer	∅
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	∅
	Glucose 50%	✓
	Haemaccel® 35	✓
	HAES – steril® 6%	✓
	HAES – steril® 10%	∅
	HyperHAES®	
	Hypnomidate®	✓
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓
	Ketanest®	✓
	Ketanest® S	✓
	Lidocard B. Braun 2%	✓
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓
	Macrodex® 6%	✓
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓
	Morphin Merck 10	✓
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	✓
	Promit®	∅
	RescueFlow®	✓
	Rheomacrodex® 10%	✓
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	✓
	Stesolid®	✓
	Trapanal®	✓
Tutofusin®	✓	
Voluven®	✓	

**Tabelle 14:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit HyperHAES® als Trägerlösung  
 Kriterium: Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2%  
 über 24 Stunden

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

	Zugemischtes Medikament (Handelsname)	Kompatibilität der Mischinfusion
<b>Trägerlösung: RescueFlow®</b>	Diazepam – ratiopharm®	✓
	Dipidolor®	∅
	Disoprivan® 1%	✓
	Disoprivan® 2%	✓
	Dormicum® V 5mg/5ml	✓
	Etomidat® - Lipuro	✓
	Fentanyl® - Janssen	✓
	Glucose 5 Braun	∅
	Glucose 10 pfrimmer	∅
	Glucose - Lösung 20 Prozent Delta-Pharma	✓
	Glucose 50%	✓
	Haemaccel® 35	✓
	HAES – steril® 6%	✓
	HAES – steril® 10%	∅
	HyperHAES®	∅
	Hypnomidate®	✓
	Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	✓
	Ketanest®	✓
	Ketanest® S	✓
	Lidocard B. Braun 2%	✓
	Longasteril® 40 kochsalzhaltig	✓
	Longasteril® 70 kochsalzhaltig	✓
	Macrodex® 6%	∅
	Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	✓
	Morphin Merck 10	✓
	Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	∅
	Promit®	∅
	RescueFlow®	
	Rheomacrodex® 10%	∅
	Ringer - Laktat - Infusionslösung B. Braun	∅
	Stesolid®	✓
	Trapanal®	✓
	Tutofusin®	✓
Voluven®	∅	

**Tabelle 15:** Kompatibilität der Mischinfusionen mit RescueFlow® als Trägerlösung  
 Kriterium: Extinktionserhöhung im Absorptionsmaximum um mehr als 2%  
 über 24 Stunden

✓ = Mischinfusion kompatibel ∅ = Mischinfusion inkompatibel

Handelsname	Wirkstoff/Bestandteil	Indikation	Wirkung
Diazepam – ratiopharm®	Diazepam	Krampfanfälle, akute Angst-, Spannungs-, Erregungs- und Unruhezustände, Fieberkrämpfe	Anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend, sedativ/hypnotisch, amnestisch
Dipidolor®	Piritramid	Starke und stärkste Schmerzen	Analgetisch und sedierend
Disoprivan® 1%	Propofol	Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung	Hypnotisch
Disoprivan® 2%	Propofol	Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung	Hypnotisch
Dormicum® V 5mg/5ml	Midazolamhydrochlorid	Sedierung, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung	Anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend, sedativ/hypnotisch, amnestisch
Etomidat® – Lipuro	Etomidat	Narkoseeinleitung, Narkotikum für Kardioversion oder Repositionen (in Kombination mit einem Analgetikum)	Hypnotisch
Fentanyl® – Janssen	Fentanyl Dihydrogencitrat	Analgetikum in Anästhesie und Intensivmedizin, in Neuroleptanalgesie mit Droperidol (DHB) kombiniert, schwere chronische Schmerzen	Analgetisch
Glucose 5 Braun, Glucose 5 pfrimmer	Glucose-Monohydrat	Trägerlösung für Elektrolyte und kompatible Arzneimittel, Kohlenhydratinfusionstherapie, Verlust „freien“ Wassers, Hypersalämien	Energielieferndes Substrat für alle Zellen, BZ-Steigerung
Glucose 10 pfrimmer	Glucose-Monohydrat	Trägerlösung für Elektrolyte und kompatible Arzneimittel, Kohlenhydratinfusionstherapie, Verlust „freien“ Wassers, Hypersalämien	Energielieferndes Substrat für alle Zellen, BZ-Steigerung
Glucose – Lösung 20 Prozent Delta-Pharma, Glucose – Lösung 20%	Glucose-Monohydrat	Trägerlösung für Elektrolyte und kompatible Arzneimittel, Kohlenhydratinfusionstherapie, hypoglykämische Zustände	Energielieferndes Substrat für alle Zellen, BZ-Steigerung
Glucose 50%	Glucose-Monohydrat	Hypoglykämischer Schock	Energielieferndes Substrat für alle Zellen, BZ-Steigerung
Haemaccel® 35	Polygelin	Volumenmangelschock, Blut- und Plasmaverlust, Füllung der Herz-Lungen-Maschine	Volumenersatz, Verbesserung der Rheologie, Zunahme der Diurese
HAES – steril® 6%	HES 6% 200.000/0,5	Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel und Schock	Volumenersatz, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating
HAES – steril® 10%	HES 10% 200.000/0,5	Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel und Schock	Volumenersatz, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating
Hypnomidate®	Etomidat	Narkoseeinleitung, Narkotikum für Kardioversion oder Repositionen (in Kombination mit einem Analgetikum)	Hypnotisch

Handelsname	Wirkstoff/Bestandteil	Indikation	Wirkung
Isotone - Kochsalz - Lösung 0,9% Braun	Natriumchlorid	Volumenmangel, Dialyse, hypochlorämische Alkalose	Plasmaisotoner Volumenersatz
Ketanest®	Ketaminhydrochlorid	Analgesie und Sedierung nicht bewusstloser Patienten für technische Rettung und Lagerung, Narkoseeinleitung bei Polytraumatisierten nach Rettung und Lagerung, therapieresistenter Status asthmaticus	Analgetisch (in niedriger Dosierung) Hypnotisch (in höherer Dosierung)
Ketanest® S	Ketaminhydrochlorid	Analgesie und Sedierung nicht bewusstloser Patienten für technische Rettung und Lagerung, Narkoseeinleitung bei Polytraumatisierten nach Rettung und Lagerung, therapieresistenter Status asthmaticus	Analgetisch (in niedriger Dosierung) Hypnotisch (in höherer Dosierung)
Lidocard B. Braun 2%	Lidocainhydrochlorid	Ventrikuläre Extrasystolen, Kammerarrhythmien, Kammerflimmern unter Reanimation, Prophylaxe des Kammerflimmerns, Lokalanästhesie	Antiarrhythmisch, reversible Hemmung der Schmerzempfindung
Longasteril® 40 kochsalzhaltig	10% Dextran 40.000	Therapie und Prophylaxe von Mikrozirkulationsstörungen beim Schock, Verbrennungen und Transplantationen	Plasmaexpansion, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating
Longasteril® 70 kochsalzhaltig	6% Dextran 70.000	Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel und Schock, Thromboseprophylaxe	Plasmaexpansion, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating
Macrodex® 6%	6% Dextran 60.000	Volumenersatz	Plasmaexpansion, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating
Midazolam-ratiopharm® 15mg/3ml	Midazolamhydrochlorid	Sedierung, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung	Anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend, sedativ/hypnotisch, amnestisch
Morphin Merck 10	Morphinhydrochlorid	Stärkste Schmerzzustände, insbesondere bei Herzinfarkt, kardial bedingtes Lungenödem	Analgetisch und sedierend, euphorisierend
Natriumhydrogencarbonat 8,4% Infusionslösung B. Braun	Natriumhydrogencarbonat	Ggf. bei länger andauernder Reanimation, metabolische Azidose	Azidoseausgleich
Promit®	Dextran 1	Prophylaxe schwerer anaphylaktischer Unverträglichkeitsreaktionen bei Infusion von Dextranlösungen	Niedermolekulares Dextran Prophylaxe schwerer dextraninduzierter anaphylaktischer Reaktionen
Rheomacrodex® 10%	10% Dextran 40.000	Mikrozirkulationsstörungen	Plasmaexpansion, Verbesserung der Rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating

Handelsname	Wirkstoff/Bestandteil	Indikation	Wirkung
Ringer - Laktat – Infusionslösung B. Braun	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , Na-Lac	Hypotone und isotone Dehydratation, kurzfristiger intravasaler Volumenersatz, Trägerlösung für Elektrolyte und kompatible Arzneimittel	Volumenersatz
Stesolid®	Diazepam	Krampfanfälle, akute Angst-, Spannungs-, Erregungs- und Unruhezustände, Fieberkrämpfe	Anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend, sedativ/hypnotisch, amnestisch
Trapanal®	Thiopental-Natrium	Narkoseeinleitung	Hypnotisch
Tutofusin®	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , MgCl <sub>2</sub>	Hypotone und isotone Dehydratation, kurzfristiger intravasaler Volumenersatz, Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose, hohe Chloridverluste durch Absaugen von Magensaft, Peritonealspülungen	Volumenersatz
Voluven®	HES 6% 130.000/0,4	Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel und Schock	Volumenersatz, Verbesserung der rheologischen Eigenschaften durch Verdünnungseffekt (Hämodilution) und Coating

**Tabelle 21:** Auflistung der im Rahmen der Kompatibilitätsprüfung getesteten Medikamente mit Handelsname, Wirkstoff/Bestandteil, Indikation und Wirkung (offizielle Angaben: Arzneimittel - Fachinformation)

## Danksagung

Meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter, möchte ich dafür danken, dass er mir die Durchführung dieser Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum der Universität München, Großhadern, ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. Uwe Kreimeier danke ich sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die uneingeschränkte Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich für die zahlreichen Anregungen und das Interesse an meiner Arbeit, aber auch für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. med. Manfred Thiel und Herrn Dr. med. Alexander Chouker möchte ich für die Durchführung der Versuchsreihen im Anästhesielabor am Klinikum der Universität München, Großhadern, danken, im Besonderen aber für ihre Anregungen und Hilfestellung bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei dem gesamten Team des Anästhesielabors für die entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und die hervorragende Atmosphäre bedanken:

bei Frau Gabriele Gröger, Frau Marion Hörl und Herrn Stefan Meindl.

Mein ganz persönlicher Dank gilt Frau Ursula Göttler.

Ein ganz großer Dank geht an Herrn Hans Wagnmüller und Frau Meike Söllner, die mir die Möglichkeiten aufgezeigt haben, die Fähigkeiten meines Computers auszuschöpfen.

Frau Andrea Arnold und Frau Maria Niederschweiberer sowie Frau Doris Klarner und Herrn Gunther Herold danke ich für die Mithilfe bei der Auswahl und Beschaffung der untersuchten Medikamente.

Den Firmen Fresenius Kabi, BioPhausia, Varian und B. Braun danke ich für die Unterstützung bei meiner Arbeit, indem sie mir Unterlagen und Beschreibungen ihrer Apparaturen, die ich für die Durchführung der verschiedenen Versuchsserien benötigte, überließen.

Für die aufmerksame und hilfreiche Durchsicht des Manuskriptes danke ich ganz herzlich Herrn Ing. Wolfgang Kaulfersch.

Ein ganz besonders großes Dankeschön richtet sich an meine Familie, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

Name	Mařan
Vorname	Daniel Markus
Geburtstag	14.05.1975
Geburtsort	Kaufbeuren
Familienstand	ledig
Eltern	Karin Mařan, Kauffrau Ing. Otto Josef Mařan, Ingenieur für Gebäudetechnik
Anschrift	Säulingweg 1 87656 Germaringen

## Schulbildung

1981-1985	Volksschule Germaringen
1985-1995	Staatliches Gymnasium Kaufbeuren
30.06.1995	Allgemeine Hochschulreife

## Zivildienst

03.07.1995-31.07.1996	Bayerisches Rotes Kreuz, Kreisverband Ostallgäu
-----------------------	---

## Hochschulausbildung

09.09.1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
12.03.1999	Ärztliche Vorprüfung (schriftlicher Teil)
25.03.1999	Ärztliche Vorprüfung (mündlicher Teil)
29.08.2000	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
19.03.2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (schriftlicher Teil)
09.04.2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (mündlicher Teil)
15.04.2002	Beginn des praktischen Jahres
	1.Tertial: Anästhesie am Lehrkrankenhaus Klinikum Augsburg
	2.Tertial: Innere Medizin am Gesundheitszentrum Fricktal, Regionalspital Rheinfelden, Schweiz
	3.Tertial: Chirurgie am Lehrkrankenhaus Klinikum Rosenheim
20.05.2003	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## Berufliche Tätigkeit

01.07.2003- 30.09.2004	Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Großhadern - Innenstadt
Seit 01.10.2004	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Großhadern - Innenstadt

München im Juni 2005