

Aus der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

Mischinfusionen in der Palliativmedizin
Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch-relevanter
Arzneimittelmischungen

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

vorgelegt von

Constanze Rémi

aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Susanne Stübner
Priv.-Doz. Dr. Marcus Schlemmer
Prof. Dr. Wolfgang Frieß

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2017

Danksagung

Prof. Dr. Gian Domenico Borasio gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Danken möchte ich Prof. Dr. Claudia Bausewein für die Betreuung der Arbeit – zu Beginn als promovierte Mitarbeiterin, später dann als Hauptbetreuerin. Claudia, danke für den Zugang zur Palliativmedizin, den Du mir eröffnet hast und nach wie vor gibst!

Dr. Dorothea Strobach danke ich für die ursprüngliche Idee zu diesem Thema. Dank gilt aber auch allen anderen meiner Kolleginnen der Arzneimittelinformation; Euer beharrliches Nachfragen nach meinem Fortschritt war (fast) immer ein Ansporn.

Stephan Haaser gilt großer Dank für sein analytisches Ohr und seine unterhaltsamen Ideen zur Firmengründung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Nadja Hourieh-Zaza MA für Ihre Hilfsbereitschaft, unglaubliche Geduld und die stets offenen Türen.

Meiner Schwester Dr. Cornelia Rémi danke ich für jedes Wort und viele Kommas.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die Unterstützung bedanken, die mir bereits so viele Möglichkeiten eröffnet hat. Großer Dank gilt auch meinen Geschwistern für den Zusammenhalt.

Danke Clemens, Lukas, Felix für viel Freude und den wunderbaren Ausgleich zum Arbeitsleben, Hannah (BB4) danke für den Ansporn, dieses Projekt endlich abzuschließen.

Jan.

Für meine Familie.

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of daily living – Aktivitäten des täglichen Lebens
d	day/days – Tag/Tage
G5%	Glukose 5%-Lösung
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HCl	Hydrochlorid
ICH	International Conference on Harmonisation
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IZP	Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
MCP	Metoclopramid
NaCl	Natriumchlorid
PCA	Patient-controlled analgesia
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PZN	Pharmazentralnummer
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SAPV	spezialisierte, ambulante Palliativversorgung
s.c.	subkutan

5.3.	Datenbank	93
5.3.1.	Arzneistoffmonographien	95
5.3.2.	Kompatibilitätsdaten	96
5.3.3.	Änderungen nach Pilotierung	105
6.	Diskussion	106
6.1.	Literaturrecherche	107
6.2.	Subkutane Applikation	108
6.3.	Kompatibilitätsuntersuchungen	109
6.3.1.	Visuelle Testung	110
6.3.2.	pH-Wert	111
6.3.3.	Quantitative Analyse	111
6.3.4.	Auswirkungen auf die klinische Praxis	115
6.4.	Datenbank	116
6.5.	Weiterführung und Ausblick	118
6.6.	Limitationen	121
6.7.	Zusammenfassung	121
7.	Anhang	123
7.1.	Anhang 1 Literaturrecherche – Suchstrategie elektronische Datenbanken	123
7.1.1.	Suchstrategie Kompatibilitäten am Beispiel der Embase-Recherche	123
7.2.	Anhang 2 Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten	125
7.3.	Anhang 3 Arzneistoffmonographien	133
7.4.	Anhang 4 Dokumentationsbogen Infusionen Palliativstation	140
7.5.	Anhang 5 Online-Meldebogen Arzneistoffkombinationen	141
8.	Literatur	144
9.	Eidesstattliche Versicherung	157

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Gründe für die parenterale Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin	9
Tabelle 2. Potentielle Einflussfaktoren auf Kompatibilität und Stabilität.....	14
Tabelle 3. Literaturrecherche: verwendete Datenbanken und Bücher	25
Tabelle 4. Ausgeschlossene Substanzen	26
Tabelle 5. Verwendete Fertigarzneimittel und Referenzsubstanzen	28
Tabelle 6. Verwendete Trägerlösungen und Fließmittel	28
Tabelle 7. Verbrauchsmaterialien	29
Tabelle 8. Geräte	29
Tabelle 9. Untersuchte Kombinationen aus zwei Arzneistoffen.....	31
Tabelle 10. Untersuchte Kombinationen aus drei Arzneistoffen.....	31
Tabelle 11. Arzneistoffkonzentrationen Spezifitätstestung.....	34
Tabelle 12. Bestimmungsmethode Metamizol	36
Tabelle 13. Bestimmungsmethode Morphin	37
Tabelle 14. identifizierte Substanzen und ihre Indikationen in der Palliativmedizin	41
Tabelle 15. typische Arzneistoffkombinationen in Mischperfusoren.....	42
Tabelle 16. Erfahrungen zur s.c-Applikation palliativmedizinisch relevanter Arzneimittel.....	46
Tabelle 17. Präzision Messreihe Metamizol Na 1,1 mg/ml.....	59
Tabelle 18. Präzision Messreihe Morphin HCl 0,7 mg/ml.....	59
Tabelle 19. problematische Mischungen	65
Tabelle 20. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin mit Midazolam.....	67
Tabelle 21. pH-Werte und visuelle Prüfung von Metamizol mit Midazolam und Morphin	70
Tabelle 22. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin mit MCP	73
Tabelle 23. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, MCP und Morphin.....	76
Tabelle 24. Gehaltsbestimmung Metamizol und Morphin mit Haloperidol.....	78
Tabelle 25. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Haloperidol und Morphin.....	81
Tabelle 26. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin mit Butylscopolamin.....	83
Tabelle 27. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Butylscopolamin und Morphin.....	86
Tabelle 28. Gehaltsbestimmung Metamizol und Morphin mit Levomepromazin.....	89
Tabelle 31. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Levomepromazin und Morphin	91
Tabelle 32. Anwendungshäufigkeit der eingesetzten Arzneistoffe	101

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Entwicklung stationärer Hospize und Palliativstationen in Deutschland.....	10
Abbildung 2. Mittlere bis starke Probleme bei Versorgungsbeginn seit 2009	16
Abbildung 3. Hydrolyse von Metamizol-Natrium	19
Abbildung 4. schematische Darstellung der HPLC-Anlage.....	30
Abbildung 5. Beispiel für eine Kompatibilitätstabelle.....	45
Abbildung 6. Mischungen aus Metamizol und Morphin.....	54
Abbildung 7. Trennung von Metamizol und Morphin (Bestimmungsmethode Morphin HCl)	56
Abbildung 8. Midazolam-Chromatogramm nach dem Stresstest.....	56
Abbildung 9. Bestimmungsmethode Metamizol-Natrium – Kalibrierung	57
Abbildung 10. Bestimmungsmethode Morphin HCl – Kalibrierung.....	57
Abbildung 11. Mischperfusor aus Metamizol und Piritramid.....	63
Abbildung 12. Metamizol und Midazolam und Midazolam in NaCl 0,9%	65
Abbildung 13. Weiße Ausfällungen im Schlauchsystem	66
Abbildung 14. Kristallwachstum in einer Perfusorleitung	66
Abbildung 15. pH-Verlauf bei Proben mit Midazolam.....	67
Abbildung 16. Metamizol-Gehalt Zweifachkombination Metamizol – Midazolam.....	68
Abbildung 17. Metamizol-Gehalt Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Midazolam	69
Abbildung 18. Morphin-Gehalt Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Midazolam ...	69
Abbildung 19. Midazolam: Gleichgewicht zwischen offener und geschlossener Ringform	70
Abbildung 20. pH-Verlauf bei Proben mit Metoclopramid.....	72
Abbildung 21. Metamizol-Gehalt Zweifachkombination Metamizol – MCP	74
Abbildung 22. Metamizol-Gehalt Dreifachkombination Metamizol – Morphin – MCP	74
Abbildung 23. Morphin-Gehalt Dreifachkombination Morphin – Metamizol – MCP	74
Abbildung 24. pH-Verlauf bei Proben mit Haloperidol	78
Abbildung 25. Metamizol-Gehalt Zweifachkombination Metamizol – Haloperidol.....	79
Abbildung 26. Metamizol-Gehalt Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Haloperidol	80
Abbildung 27. Morphin-Gehalt Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Haloperidol ..	80
Abbildung 28. pH-Verlauf bei Proben mit Butylscopolaminbromid (ohne Morphin)	82
Abbildung 29. pH-Verlauf bei Proben mit Butylscopolamin mit Morphin.....	83
Abbildung 30. Metamizol-Gehalt Zweifachkombination Metamizol – Butylscopolamin	84
Abbildung 31. Metamizol-Gehalt Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Butylscopolamin	85
Abbildung 32. Morphin-Gehalt Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Butylscopolamin	85
Abbildung 33. pH-Verlauf Proben mit Levomepromazin (ohne Morphin)	88
Abbildung 34. pH-Verlauf Proben mit Levomepromazin (mit Morphin).....	88
Abbildung 35. Metamizol-Gehalt Zweifachkombination Metamizol – Levomepromazin.....	90

Abbildung 36. Metamizol-Gehalt Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Levomepromazin.....	90
Abbildung 37. Morphin-Gehalt Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Levomepromazin.....	91
Abbildung 38. frei zugängliche Informationen auf www.pall-iv.de	94
Abbildung 39. Furosemidmonographie in der Kompatibilitätsdatenbank.....	96
Abbildung 40. Suchmaske Arzneistoffmischungen.....	97
Abbildung 41. Ergebnisanzeige Datenbankrecherche.....	99
Abbildung 42. Anzahl Kombinationspartner stationär – ambulant.....	102
Abbildung 43. Eingesetzte Metamizol-Konzentrationen.....	102
Abbildung 44. Eingesetzte Hydromorphon-Konzentrationen.....	103
Abbildung 45. Eingesetzte Morphin HCl-Konzentrationen.....	103
Abbildung 46. Eingesetzte Midazolam-Konzentrationen.....	104
Abbildung 47. Eingesetzte Metoclopramid-Konzentrationen.....	104

1. Abstract

Im Gegensatz zur kurativen Medizin mit dem Ziel der Heilung von Erkrankungen konzentriert sich die Palliativmedizin auf die Linderung von Symptomen und die ausschließliche Verbesserung der Lebensqualität. Die parenterale Anwendung von Arzneimitteln gehört zum Alltag in der Palliativmedizin. Sie wird notwendig, wenn ein Patient nicht oral versorgt werden kann, und es ist gängige Praxis, die vom Patienten benötigten Medikamente in einer Mischinfusion zu kombinieren. Zu den Risiken solcher Mischinfusionen zählen Inkompatibilitäten, Kontamination durch Partikel und mikrobielle Kontamination.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Kompatibilität und Stabilität von palliativmedizinisch relevanten Medikamentenmischungen zu beschreiben und zu bestimmen, insbesondere von metamizolhaltigen Mischungen. Zudem sollte eine Möglichkeit entwickelt werden, um klinische Erfahrungen sowie Kompatibilitätsdaten zu palliativmedizinisch relevanten Mischinfusionen strukturiert zu erfassen.

Hierfür wurden zunächst in einer systematischen Literaturrecherche vorhandene Daten zu Kompatibilität, Stabilität und Applikation palliativmedizinisch relevanter Arzneistoffe ermittelt. Die gleichzeitig bestimmten Datenlücken in der Literatur zu Arzneistoffmischungen mit Metamizol wurden anschließend durch eigene Laboruntersuchungen mittels HPLC ergänzt. Mittels der so gewonnenen Erkenntnisse konnte schließlich zur palliativmedizinischen Infusionstherapie eine Datenbank mit Internetplattform entwickelt werden. Diese Datenbank fasst einerseits bereits vorhandene Daten zu Mischbarkeit und Stabilität relevanter Arzneistoffe zusammen und stellt sie medizinischem Fachpersonal kostenfrei zur Verfügung. Gleichzeitig bietet die Datenbank die Möglichkeit, prospektiv weitere Daten zu Mischinfusionen zu erfassen, zusammenzuführen und zu evaluieren.

In Gestalt der Datenbank sollen die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zur höheren Arzneimitteltherapiesicherheit in der palliativmedizinischen Infusionstherapie beitragen.

2. Einleitung

2.1. Hintergrund

2.1.1. Grundlagen Palliative Care

Während sich die kurative Medizin der Heilung von Erkrankungen widmet, konzentriert sich die Palliativmedizin auf die Linderung von Symptomen und die ausschließliche Verbesserung der Lebensqualität. Abgeleitet vom lateinischen pallium (Mantel) bezeichnet dieser Begriff die Sorge um den Patienten und sein Wohlbefinden. Palliativmedizin wird nahezu immer mit dem Lebensende eines Menschen in Verbindung gebracht; dabei ist die Dauer der für den Patienten verbleibenden Lebenszeit nicht ausschlaggebend und kann Wochen, Monate und in manchen Fällen sogar Jahre betragen. Zudem sollte der Übergang zwischen kurativen und palliativen Behandlungsansätzen fließend sein – kurative schließt palliative Betreuung nicht aus.

Nach der Definition der WHO dient Palliative Care der Verbesserung der Lebensqualität von Patienten (Erwachsenen und Kindern) und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden mittels frühzeitiger Erkennung, genauer Beurteilung sowie Behandlung von Schmerzen und anderen physischen, psychosozialen oder spirituellen Problemen. Palliative Care respektiert die Wünsche der Patienten und hilft den Familien, mit praktischen Fragen zurechtzukommen, einschließlich dem Umgang mit Verlust und Trauer während der Erkrankung und im Fall des Todes (WHO, 2002, WHO, 2013b).

2.1.2. Medikamentöse Symptomkontrolle

Neben Schmerzen zählen Atemnot, Obstipation, Angst, Übelkeit und Erbrechen zu den häufigsten Symptomen, die vor allem pharmakotherapeutisch behandelt werden können (Lindena, 2014).

Die parenterale Anwendung von Arzneimitteln gehört zum Alltag in der Palliativmedizin. Sie wird notwendig, wenn ein Patient nicht oral versorgt werden kann. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von neurologisch bedingten Schluckstörungen, Obstruktion durch einen Tumor und Ileus bis hin zu fluktuierenden Bewusstseinszuständen beim sterbenden Menschen (s. Tabelle 1, nach (Rémi et al., 2015a)).

Tabelle 1. Gründe für die parenterale Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin

Ursache	Mechanismus	Beispiel
Übelkeit, Erbrechen	Unvermögen, orale Medikamente einzunehmen, oder Erbrechen der oralen Medikation	Übelkeit bzw. Erbrechen bei erhöhtem Hirndruck
Neurologisch bedingte Schluckstörung	Schlucken von oralen Darreichungsformen nur begrenzt oder gar nicht möglich	Schluckstörungen bei ALS (insbesondere bulbäre Verlaufsform)
Gastrointestinale Obstruktion	Keine oder unvollständige Resorption der Arzneistoffe aus dem Gastrointestinaltrakt. Teilweise zudem Erbrechen.	Ileus bei Ovarialkarzinom mit ausgedehnter Peritonealkarzinose
Fluktuierende Bewusstseinszustände	Regelmäßige orale Arzneimitteleinnahme nicht mehr sichergestellt	Sterbender Patient

In der Palliativmedizin ist die subkutane (s.c.) Medikamentenapplikation relativ weit verbreitet, um Patienten, die aus verschiedenen Gründen nur noch teilweise oder gar nicht mehr oral mit dringend benötigten Arzneimitteln versorgt werden können, eine gute medikamentöse Behandlung bei gleichzeitig geringer Beeinträchtigung ihres alltäglichen Lebens zu ermöglichen (Rémi et al., 2015a, Braun, 2011). Die s.c.-Applikation von Arzneimitteln ist eine parenterale Applikationsalternative; insbesondere bei Patienten, die keinen Port haben, wird erst durch die subkutane Versorgung eine Entlassung des Patienten nach Hause oder in ein Hospiz möglich (O'Neill, M., 1994, Dunne et al., 2000).

Leider sind nur die wenigsten Arzneimittel für den subkutanen Applikationsweg zugelassen und die Anwendung über diesen Applikationsweg stellt einen Off-Label Use dar. Mittlerweile gibt es zwar viele Erfahrungen und Publikationen (vorwiegend Fallberichte und Fallserien) für einzelne Substanzen. Anders als für andere parenterale Applikationswegen macht das europäische Arzneibuch keine Angaben dazu, welche Eigenschaften ein Medikament für die s.c.-Anwendung aufweisen muss. Allerdings gibt es mittlerweile Erkenntnisse zu solchen

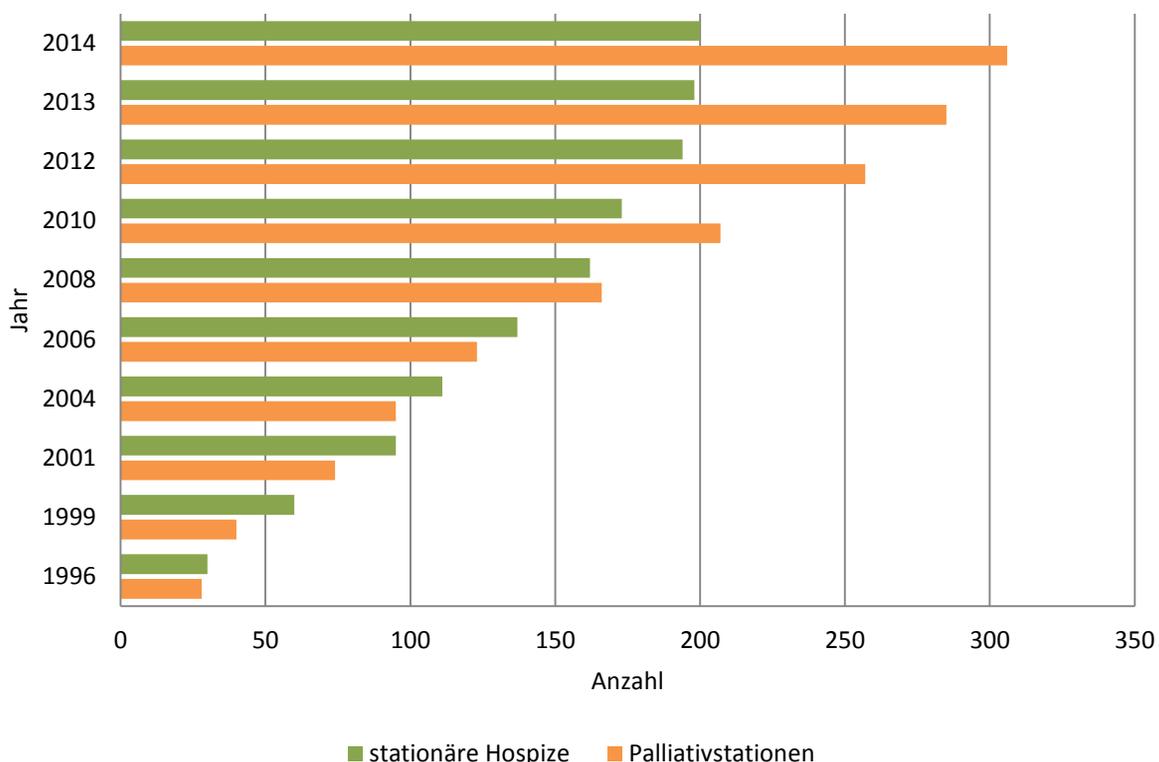
2. Einleitung

Arzneistoffeigenschaften einerseits und pharmakokinetischen Aspekten andererseits (Kinnunen et al., 2014, Duems-Noriega et al., 2015).

2.1.3. Infusionstherapie

Es ist gängige Praxis, die vom Patienten benötigten Medikamente in einer Mischinfusion zu kombinieren. Ursprünglich basiert diese Praxis vermutlich auf dem von Dame Cicley Saunders postulierten Ansatz „high person, low technology“ (Shephard, 1977), d.h. dem Prinzip des größtmöglichen Verzichts auf Technik bei gleichzeitigem Fokus auf der menschlichen Zuwendung. Zahlreiche weitere Faktoren kommen hinzu, wie beispielsweise Vermeiden mehrerer parenteraler Zugänge oder von Verzögerungen in der Arzneimittelapplikation durch separate Applikation. (NPC, 2010) Eine wichtige Rolle spielt sicherlich auch der Wunsch vieler Patienten, zu Hause versorgt zu werden und dort auch versterben zu können (Bertelsmann-Stiftung, 2015). Durch den starken Ausbau stationärer und ambulanter Versorgungsstrukturen in Deutschland in den vergangenen Jahren (s. Abbildung 1 (DGP, 2015)) liegen die Gründe für die Anwendung von Mischinfusionen mittlerweile jedoch sicherlich auch stark in der Praktikabilität und Durchführbarkeit einer parenteralen Infusionstherapie zu Hause.

Abbildung 1. Entwicklung stationärer Hospize und Palliativstationen in Deutschland



modifiziert nach (DGP, 2015)

Ein geringes Bewusstsein für Risiken von Mischinfusionen erhöht mutmaßlich die Wahrscheinlichkeit, dass die benötigten Medikamente gemeinsam in einem Infusionssystem gemischt werden. Vordergründig senkt oder umgeht man dadurch den apparativen Aufwand, den die gleichzeitige Infusion von Monosubstanzen mit sich bringen würde.

Im Rahmen einer Befragung zur Infusionspraxis gaben 73,5 % (64/87) der Palliativstationen und 63,9% (62/97) der Hospize an, Medikamente zur Infusionstherapie zu mischen (Braun, 2011). 46,8% der Palliativstationen und 72,6% der Hospize mischen bis zu drei Medikamente; 37,5% bzw. 14,1% sogar 3-6 (Braun, 2011). Die Infusionsdauer der Mischung liegt überwiegend bei 24h, teilweise wird eine Mischung aber auch über 48h und länger appliziert (Braun, 2011). Da über die Zusammensetzung patientenindividuell entschieden wird, variieren die Mischungen in der Art, Anzahl und Konzentration der verschiedenen Komponenten. Zu den Risiken von Mischinfusionen zählen Inkompatibilitäten, Kontamination durch Partikel und mikrobielle Kontamination (Greger et al., 1995).

2.1.3.1. *Herausforderungen der Infusionstherapie*

Eine Inkompatibilität – also eine Unverträglichkeit zwischen zwei oder mehr Komponenten des Gemischs – kann den Patienten gefährden, weil ihm Mikrokristalle bzw. Präzipitate oder schädliche Reaktionsprodukte injiziert werden könnten (Perez et al., 2015, PALLMedical, 2007, Greger et al., 1995). Außerdem kann es zu einer Wirkminderung bzw. sogar zu einem vollständigen Wirkungsverlust der verwendeten Arzneistoffe kommen (Greger et al., 1995). Mögliche Folgen sind Komplikationen durch Partikel, eine schwierige Symptomkontrolle, unnötig hohe Volumina und höhere Kosten.

Neben der Arzneimitteltherapiesicherheit sind allerdings auch rechtliche Aspekte zu bedenken. Ist das Mischen von zwei und mehr Substanzen nicht im Rahmen der Zulassung für die Anwendung am Patienten vorgesehen, handelt es sich sowohl um einen Off-Label Use – die Verwendung außerhalb der Zulassung – als auch um die Herstellung eines neuen Arzneimittels. Das Arzneimittelgesetz definiert Herstellen als „das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe (...)“ (AMG, 2015b). Für die Herstellung bedarf es einer Herstellungserlaubnis, von der nur bestimmte Personengruppen ausgenommen sind. Hierzu zählen u.a. Apotheker und Ärzte unter bestimmten Umständen (AMG, 2015a). Trotzdem sind an

2. Einleitung

die Herstellung eines Arzneimittels strenge Qualitätsanforderungen gestellt. Diese betreffen neben der Qualität der Ausgangsstoffe auch die Umgebungsbedingungen und die Qualifikation der herstellenden Personen (ApoBetrO, 2015a, BAK, 2012).

Bei der Herstellung einer Rezeptur muss entsprechend der Vorgaben von §7 Apothekenbetriebsordnung eine Plausibilitätsprüfung erfolgen. Berücksichtigen muss diese u.a. *„die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezepturarzneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum sowie (...) die Haltbarkeit des Rezepturarzneimittels.“*(ApoBetrO, 2015b).

Eine besondere Herausforderung beim Herstellen von Mischinfusionen im klinischen Alltag besteht darin, Kompatibilität und Stabilität der Arzneistoffkombinationen zu bewerten. Aus Großbritannien und den USA stehen einige Daten zur Kompatibilität palliativmedizinisch relevanter Arzneistoffe zur Verfügung. Diese sind hier in Deutschland aber nur begrenzt verwertbar. Im Ausland werden Substanzen verwendet, die in Deutschland gar nicht im Handel erhältlich sind, z.B. Diamorphin. Zudem sind bei uns Stoffe nicht mehr wegzudenken, die im Ausland keine Zulassung besitzen, bestes Beispiel ist hier Metamizol. Viele veröffentlichte Daten sind außerdem nicht valide. Es fehlen Angaben zur Konzentration, zu Prüfungsmethoden und Untersuchungszeitraum. Viele Angaben beziehen sich auf Praxiserfahrungen, die aber keine Rückschlüsse auf eventuelle Wirkverluste zulassen. Selbst wenn Daten gut durchgeführter Kompatibilitätsuntersuchungen vorliegen, ist es häufig schwierig absolute Aussagen zu treffen, da viele Faktoren die Kompatibilität von Arzneimitteln beeinflussen (s. Tabelle 2)(Greger et al., 1995). Die einschlägige Fachliteratur zur Kompatibilität und Stabilität von Arzneistofflösungen ist in der Regel auf Mischungen von zwei Arzneistoffen beschränkt. Da der größte Teil der Daten aus den angelsächsischen Ländern stammt und sich auf dort verfügbare bzw. klinisch relevante Medikamente beschränkt, lassen sich die entsprechenden Empfehlungen nur sehr begrenzt auf die klinische Praxis in Deutschland übertragen.

Die systematische Ergänzung fehlender Kompatibilitätsdaten kann dazu beitragen, die Anwendung von Arzneimitteln in der Palliativmedizin sicherer und effektiver zu gestalten.

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung unterliegen strengen Qualitätsvorgaben, die im europäischen Arzneibuch festgehalten sind. Hierzu zählt neben der mikrobiologischen auch die

physikalisch-chemische Qualität – Kriterien sind z.B. Pyrogenfreiheit, Partikelfreiheit und der Mindestgehalt der enthaltenen Wirkstoffe bis zum Ende der Laufzeit. Während der Verwendungsdauer eines Arzneimittels muss dessen Stabilität gewährleistet sein: hierzu zählt neben der physikalischen und chemischen Stabilität auch die mikrobielle Stabilität (Ph.Eur., 2014c, Greger et al., 1995). Aus diesen Anforderungen leiten sich auch die Gefahren von Mischinfusionen ab. Neben der mikrobiologischen Kontamination durch unsachgemäße Handhabung kann zu sogenannten Inkompatibilitäten kommen, beispielsweise in Form von Präzipitatbildung, Abbau der Wirkstoffe oder Bildung toxischer Abbauprodukte.

Definitionen

Inkompatibilität

Als Inkompatibilität bezeichnet man eine unerwünschte physikalisch-chemische Reaktion des Wirkstoffs mit dem Lösungsmittel, dem Behälter oder einem anderen Wirkstoff (BBraun, 2011).

Stabilität

Gleichbleibende Eigenschaften eines Arzneimittels während der Verwendungsdauer (Greger et al., 1995).

Wechselwirkung

Als medikamentöse Wechselwirkung bezeichnet man eine Veränderung der Wirkungen einer Substanz, die durch das Einwirken einer anderen Substanz (z. B. Arzneistoff, chemische Substanz, Nahrung) im Organismus hervorgerufen wird (BBraun, 2011).

Bei Fettemulsionen, beispielsweise im Rahmen einer Ernährungstherapie, aber auch bei bestimmten Arzneistoffen wie Propofol, kann es zur Phasentrennung kommen, die jedoch visuell erkennbar ist. Besonders problematisch ist beim Einsatz von Fettemulsionen außerdem, dass sich weitere, üblicherweise sichtbare Inkompatibilitäten, wie z.B. Präzipitatbildung, wegen der weißen Farbe und Intransparenz der Emulsion nur stark eingeschränkt beurteilen lassen.

Inkompatibilitäten können zu Effektivitätsverlust und Erhöhung von Nebenwirkungen führen.

Es gibt sowohl chemische als auch physikalische Inkompatibilitäten. Beteiligte Komponenten können alle Stoffe und Substanzen sein, die im Verlauf der Infusion miteinander in Kontakt

2. Einleitung

kommen. Neben den eigentlichen Arzneistoffen können demnach auch Hilfsstoffe, Trägerlösung oder das Pumpen- und Schlauchmaterial an Inkompatibilitäten beteiligt sein. Äußere Faktoren wie Licht, Temperatur, Sauerstoff und Kontaktzeit können ebenfalls eine Rolle spielen.

Wann es zu Inkompatibilitäten kommt, ist oftmals schwer vorherzusagen. Wichtige Faktoren sind die chemischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen. So liefern große pH-Unterschiede, schlechte Wasserlöslichkeit oder bestimmte Gegenionen wichtige Anhaltspunkte für eine zu erwartende Inkompatibilität.

2.1.4. Kompatibilitätsuntersuchungen

Es gibt keine allgemeingültigen Richtlinien, welche Untersuchungen eine Kompatibilitätsbestimmung beinhalten sollte. In der Regel gilt eine HPLC Untersuchung als Standard zur Bestimmung der chemischen Kompatibilität (Xu et al., 2008). Die physikalische Kompatibilität dagegen lässt sich beispielsweise messen, indem man die enthaltenen Partikel bestimmt (Ph.Eur., 2014a, Ph.Eur., 2014d). Wichtige Hinweise auf Kompatibilität und Stabilität einer Mischung liefern jedoch auch schon die systematische Überprüfung von Arzneistoffmischungen durch enge visuelle Kontrollen in bestimmten Zeitintervallen (beginnend unmittelbar nach der Herstellung der Mischinfusion) sowie die aufmerksame Überwachung von Wirkung und Nebenwirkungen. Ebenfalls berücksichtigt werden muss, dass die artifiziellen Untersuchungsbedingungen im Labor immer von den Bedingungen im klinischen Alltag abweichen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2. Potentielle Einflussfaktoren auf Kompatibilität und Stabilität

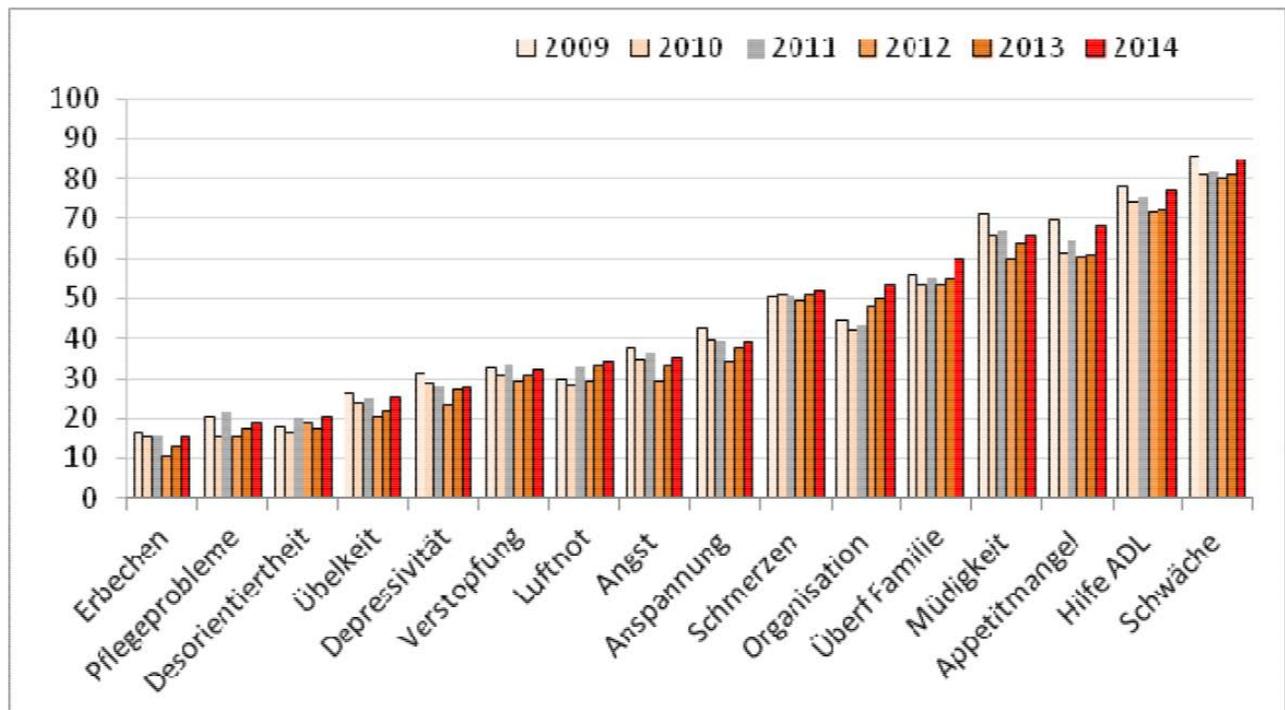
Parameter	Labor	Klinik
Substanz	klar definiert	unterschiedliche Handelspräparate (ggf. andere Hilfsstoffzusammensetzung)
Herstellung	streng aseptisch	abhängig vom Versorgungsumfeld
Temperatur	streng kontrolliert	sehr variabel

Licht	kontrollierbar	begrenzt kontrollierbar
-------	----------------	-------------------------

2.1.5. Relevante Arzneistoffe

Inkompatibilitäten von Arzneistoffen und die zugehörige Applikationstechnik sind im palliativmedizinischen Kontext besonders relevant für jene Substanzen, die in der letzten Lebensphase zum Einsatz kommen. Die häufigsten, grundsätzlich pharmakologisch behandelbaren Symptome zu Beginn der Palliativversorgung sind Erbrechen, Desorientiertheit, Übelkeit, Depressivität, Verstopfung, Luftnot, Angst, Anspannung und Schmerzen (s. Abbildung 2). Dementsprechend finden sich auch immer wieder ähnliche Medikamente zur Symptomkontrolle, wobei zum Lebensende hin oft bestimmte Symptome in den Hintergrund treten, z.B. Obstipation. Eine der pharmakotherapeutischen Hauptaufgaben ist allerdings bei vielen Patienten die Schmerztherapie; sie bildet daher auch die Basis dieser Arbeit.

Abbildung 2. Mittlere bis starke Probleme bei Versorgungsbeginn seit 2009 (in % aller Patienten)



übernommen von (Lindena, G., 2014)

ÜberfFamilie – Überforderung Familie

Hilfe ADL – Hilfe Aktivitäten des täglichen Lebens („Activities of daily living“)

2.1.5.1. *Metamizol-Natrium*

Eine Besonderheit im deutschen Versorgungskontext ist die Verfügbarkeit von Metamizol-Natrium. Metamizol-Natrium ist das in deutschen Hospizen und Palliativstationen am häufigsten verwendete Arzneimittel und in Deutschland das am häufigsten verordnete nichtopioid Analgetikum (Nauck et al., 2004, Schwabe et al., 2010). International dagegen ist diese Substanz in vielen Ländern nicht verfügbar, auch nicht in Großbritannien und in den USA – also in Ländern, aus den viele relevante Publikationen zum Thema Arzneistoffinkompatibilitäten stammen.

¹Das Pyrazolon-Derivat Metamizol besitzt analgetische, antipyretische, spasmolytische und schwach antiinflammatorische Eigenschaften (Hinz et al., 2007). Die Klassifikation als NSAR ist umstritten. Nach der oralen Einnahme wird Metamizol im sauren Milieu des Magens vollständig

¹ Die Metamizol-Monographie ist zu großen Teilen wortwörtlich dem Buch „Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin“ entnommen (s. Literaturverzeichnis RÉMI, C. et al., 2015 *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*, München: Urban & Fischer.) und von der Autorin selbst verfasst worden.

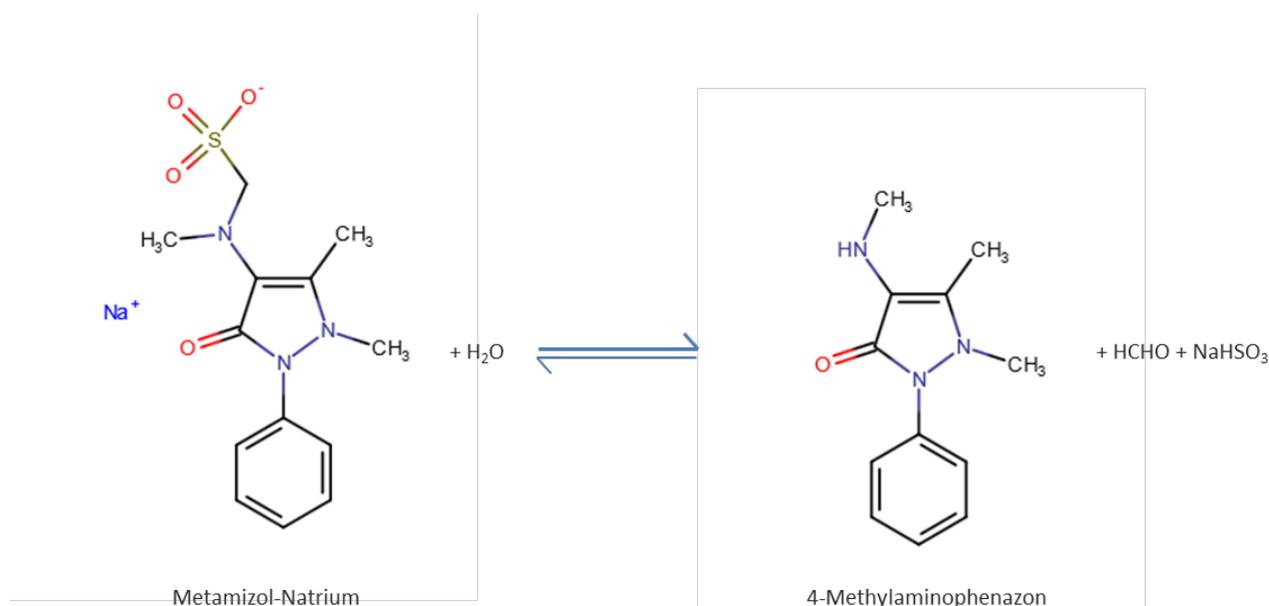
in seinen aktiven Metaboliten 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) umgewandelt, der eine Bioverfügbarkeit von etwa 90 % aufweist (Hinz et al., 2007). Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bildung von 4-MAA oder die Resorption (Zylber-Katz et al., 1992). 4-MAA und weitere Metabolite werden schnell im ganzen Körper verteilt und durchqueren auch die Blut-Hirn-Schranke (Cohen et al., 1998). Sowohl periphere als auch zentrale Effekte werden daher schon lange diskutiert. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Der Einfluss auf die Cyclooxygenase wurde immer wieder kontrovers diskutiert, wobei unterschiedliche Studienergebnisse möglicherweise auf methodische Mängel zurückzuführen sind (Campos et al., 1999, Hinz et al., 2007). Es gibt jedoch inzwischen einige Hinweise auf eine Hemmung der Cyclooxygenase. So konnte man bei Patienten nach der Anwendung von Metamizol eine zeitlich abhängige Abnahme von Thromboxan B₂ im Liquor beobachten (Levy et al., 1998). Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung zur peripheren COX-Hemmung durch Metamizol zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Beeinflussung von COX-1 und COX-2. Im Tierversuch hemmen sowohl Metamizol als auch dessen aktiver Metabolit 4-Aminoantipyrin konzentrationsabhängig die NMDA-Rezeptorfunktion (Khodai, L., 2008). Metamizol beeinflusst die Thrombozytenaggregation sowohl in vitro also auch in vivo (Graff et al., 2007, Bozzo et al., 2001, Eldor et al., 1984). Es hat ebenso wie Nitroglycerin eine spasmolytische Wirkung auf den Sphincter Oddi durch Senkung der basalen Sphinkterspannung. Im Gegensatz zu Butylscopolamin ist sein Einfluss auf die Kontraktionshäufigkeit jedoch gering (Brandstätter et al., 1996). Wie andere NSAR hat Metamizol eine vergleichbare reversible Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (Hinz et al., 2007).

Metamizol ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung akuter starker Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, bei Koliken, Tumorschmerzen und sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit keine anderen therapeutischen Maßnahmen indiziert sind. Zugelassen ist es außerdem auch zur Therapie von hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht (Sanofi, 2014). In einigen Ländern wurde Metamizol wegen der Gefahr einer Agranulozytose vom Markt genommen. Erst kürzlich warnte die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft davor, das Agranulozytoserisiko zu unterschätzen (AKDÄ, 2011). Die Datenlage zum Risiko einer Agranulozytose ist jedoch weiterhin widersprüchlich.

2. Einleitung

Als Analgetikum der WHO Stufe 1 wird es oft auch bei parenteraler Gabe mit anderen Arzneimitteln gemischt. Bisher sind kaum Daten zur Kompatibilität von Metamizol mit anderen Arzneistoffen publiziert. In der Fachinformation Novalgin® wird empfohlen, die Injektionslösung nicht mit anderen Therapeutika gemischt zu injizieren oder zu infundieren, weil Inkompatibilitäten auftreten könnten (Sanofi, 2014). Metamizol-Natrium wird im wässrigen Milieu zum pharmakologisch aktiven 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA; 4-Methylaminophenazon) hydrolysiert (s. Abbildung 3 (nach (Liebisch et al., 1993))). Am stabilsten sind konzentrierte Lösungen von Metamizol-Natrium. Daher enthalten die handelsüblichen Präparate zur parenteralen Anwendung auch eine maximale Konzentration von 50% (Liebisch et al., 1993). Bereits beim neuen Handelspräparat jedoch kann ein Hydrolysegrad von 4,0-4,3% festgestellt werden. In einer Untersuchung wurde bei Metamizol nach 12 Jahren Lagerung unter normalen Umgebungsbedingungen (Raumtemperatur, Lichtschutz) ein Hydrolysegrad von bis zu 5,9% festgestellt (Krötsch et al., 1975). Für den Konzentrationsbereich von 1,0-60,0 mg/ml Metamizol-Na in NaCl 0,9% ist bei aseptischer Zubereitung, bei Lagerung bei Raumtemperatur und unter Lichtschutz die Stabilität für 14 Tage belegt (Müller et al., 1998). Aufgrund der Hydrolyse nahm der pH-Wert der Lösungen ab; gleichzeitig färbten sie sich zunehmend gelb (Müller et al., 1998, Liebisch et al., 1993). Bei erhöhter Temperatur (40°C) und Lichtschutz werden bei niedrigeren Konzentrationen sowohl Metamizol-Natrium als auch 4-MAA schnell abgebaut; nach 4 Tagen fällt die Konzentration dieser beiden Substanzen auf unter 90% (Müller et al., 1998). Unter Lichteinfluss werden sowohl Metamizol-Natrium als auch 4-MAA abgebaut. Auch hier erfolgt der Abbau bei einer Konzentration von 1,0 mg/ml schneller als bei 6 mg/ml. So beträgt der Gehalt bei der niedrigen Konzentration nach einem Tag nur noch bei 67,51% (berechnet aus der Summe der beiden wirksamen Substanzen). Bei der höher konzentrierten Lösung fällt der Gehalt nach 7 Tagen auf 88,70% ab (Müller et al., 1998). Insgesamt sind Lösungen mit einem höheren Metamizol-Gehalt also deutlich stabiler.

Abbildung 3. Hydrolyse von Metamizol-Natrium



nach (Liebisch et al., 1993)

2.1.5.2. *Morphin*

Zusätzlich zu Metamizol als Nichtopioid-Analgetikum wird bei vielen Patienten eine Kombinationstherapie mit einem Opioid stattfinden. Zu den Substanzen der ersten Wahl für die Behandlung schwerer Schmerzen zählt bei Palliativpatienten sicherlich Morphin (AWMF and DKG, 2015). Morphin ist die pharmakologisch aktive Hauptsubstanz von Opium. Seine Wirkungen werden über spezifische Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem und in der Peripherie vermittelt. Die periphere Wirkung betrifft normalerweise die glatte Muskulatur. Bei Entzündungen werden jedoch darüber hinaus ansonsten inaktive periphere Rezeptoren aktiviert (Krajnik et al., 1998, Smith, 2008). Morphin wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt (Hasselstrom et al., 1986). Eine Metabolisierung findet jedoch auch in anderen Organen statt (Mazoit et al., 1987), einschließlich dem ZNS (Sandouk et al., 1991). Die Glucuronidierung in der Leber ist selten gestört, abgesehen von schwerer Leberinsuffizienz; bei leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung wird Morphin deshalb gut vertragen (Regnard and Twycross, 1984). Ist die Leberinsuffizienz jedoch so ausgeprägt, dass sich die Prothrombinzeit verlängert, kann sich auch die Halbwertszeit von Morphin erhöhen (Mazoit et al., 1987). Deshalb kann es nötig sein, die Dosis zu reduzieren oder den Wirkstoff seltener zu verabreichen, z.B. alle 6-8 Stunden.

2. Einleitung

Die Hauptmetaboliten von Morphin sind Morphin-3-Glucuronid (M3G; 55-80 %) und Morphin-6-Glucuronid (M6G; 10-15 %). Beide werden über die Nieren ausgeschieden (McQuay et al., 1990). M6G bindet an Opioidrezeptoren und trägt wesentlich zu erwünschten (z.B. Analgesie) und unerwünschten (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Sedierung und Atemdepression) Nebenwirkungen von Morphin bei (Osborne et al., 1986, Thompson et al., 1992, Buetler et al., 2000). Bei Niereninsuffizienz erhöht sich die M6G-Halbwertszeit von 2,5 h auf 7,5 h. Dadurch droht eine Kumulation mit erhöhter Toxizität, sofern nicht das Dosierintervall verlängert und/oder die Morphin-Dosis reduziert wird.

M3G kumuliert ebenfalls, die klinische Relevanz dieses Vorgangs ist jedoch noch nicht bekannt. M3G hat nur eine geringe Affinität zu Opioidrezeptoren und gilt als analgetisch unwirksam. Hinweise auf neuroexzitatorische Nebenwirkungen im Tierversuch konnten am Menschen bislang nicht eindeutig bestätigt werden (Gretton S and Riley J, 2008).

Morphin lässt sich über verschiedenste Applikationswege verabreichen. Wird das Morphin bei Haut- und Schleimhautläsionen oder entzündeten Arealen topisch aufgetragen, hängt die systemische Absorption ab von Menge und Konzentration des verwendeten Gels; die Bioverfügbarkeit kann verschwindend gering sein (bei 0,06–0,125%igen Gelen), aber auch fast ebenso hoch wie bei subkutaner Gabe (0,125–0,5% Gele; angewandt bei großen Ulzera) (Westerling et al., 1994, Ribeiro et al., 2004, Watterson et al., 2004, Jansen, 2006).

Anders als Metamizol-Natrium ist Morphin weltweit in vielen Ländern zur Schmerztherapie erhältlich, wenn auch aufgrund regulatorischer Barrieren nicht immer leicht verfügbar (Cleary et al., 2013). Deshalb liegen relativ viele Daten zur Mischbarkeit von Morphin mit anderen Substanzen vor. Auf dem deutschen Markt sind zur parenteralen Therapie Morphinsulfat und Morphinhydrochlorid erhältlich; international steht teilweise noch Morphin-Tartrat zur Verfügung. Morphin-Lösungen haben einen sauren pH-Wert. Die Mischung mit dem eher alkalischen Metamizol ist daher anfällig für Interaktionen. Dies könnte zum Wirkungsverlust führen. Der saure pH-Wert von Morphin-Lösungen könnte aber auch – durch frühzeitige Bildung des aktiven Metamizol-Abbauproduktes – dazu führen, dass die Wirkung nach der parenteralen Applikation schneller eintritt.

Die Stabilität und Kompatibilität von Metamizol-Morphin-Mischungen wurde bereits belegt. Schlunk et al. (Schlunk et al., 1994) untersuchten Mischungen aus Metamizol-Natrium (131,8 mg/ml) und Morphin HCl (14,4 mg/ml) bei Raumtemperatur und ohne Lichtschutz über einen Zeitraum von 96 h. Nach 4 Tagen lag der Gehalt beider Substanzen noch bei über 90% der Ausgangskonzentration. Eigene Untersuchungen zeigen vergleichbare Ergebnisse (Rémi et al., 2006). Untersuchungen mit Morphin-Sulfat als Kombinationspartner zeigen konzentrationsabhängig eine Haltbarkeit von 3-7 Tagen bei 37°C und Lichtschutz (Müller, 2009).

Bei der Untersuchung von Mischungen aus Metamizol und Morphin in PCA-Pumpen wurde die Bildung eines neuen Moleküls beobachtet – Metamorphin. Die analgetische Wirkung bleibt bestehen, die zugrundeliegenden pharmakologischen Effekte dieser Substanz sind jedoch bislang ungeklärt (Trittler, 2011).

Es fehlen Daten zur Mischbarkeit von Metamizol und ggf. zusätzlich Morphin mit anderen, häufig in der Palliativmedizin eingesetzten Medikamenten. Das systematische Zusammenstellen vorhandener und Ergänzen fehlender Kompatibilitätsdaten trägt dazu bei, die Anwendung von Arzneimitteln in der Palliativmedizin sicherer und effektiver zu gestalten.

3. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, Kompatibilität und Stabilität von palliativmedizinisch relevanten Medikamentenmischungen zu beschreiben und zu bestimmen, insbesondere von Metamizol-haltigen Mischungen. Zudem soll eine Möglichkeit entwickelt werden, um klinische Erfahrungen sowie Kompatibilitätsdaten zu palliativmedizinisch relevanten Mischinfusionen strukturiert zu erfassen.

Daraus ergeben sich die folgenden Teilziele:

- systematisches Zusammentragen und Evaluieren bereits vorhandener Daten zu Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch relevanter Medikamenten-mischungen sowie zur s.c.-Applikation;
- Bestimmung von Kompatibilität und Stabilität Metamizol-haltiger Mischungen, die häufig auf der Palliativstation des Klinikums der Universität München eingesetzt werden, für die aber keine Evidenz in der Literatur verfügbar ist, unter praxisrelevanten Bedingungen;
- Entwicklung einer Datenbank zur strukturierte Erfassung und Zusammenführung klinischer Erfahrungswerte zu Mischinfusionen und subkutaner Applikation für Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte, die an der Palliativversorgung beteiligt sind.

4. Material und Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die folgenden Methoden gewählt:

1. Zusammenstellung vorhandener Daten zu Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch relevanter Medikamentenmischungen sowie zur subkutanen Applikation: systematische Literaturrecherche
2. Kompatibilitäts- und Stabilitätsbestimmung von Metamizol-haltigen Mischungen: Analyse häufiger Mischungen mittels HPLC-Analytik
3. Strukturierte Datenerfassung und Zusammenführung: Erstellung einer Online-Datenbank

Details zu den einzelnen Methoden sind im Folgenden aufgeführt.

4.1. Zusammenstellung vorhandener Daten

4.1.1. Identifikation palliativmedizinisch relevanter Arzneistoffe und -kombinationen

Um einen Überblick über häufig verwendete Arzneistoffe und Arzneistoffmischungen in Infusionen zu erhalten, wurde zunächst eine Verbrauchsanalyse der am häufigsten eingesetzten Parenteralia auf der Palliativstation des Klinikums der Universität München durchgeführt (07/2005-06/2015). Durch Aktendurchsicht sowie Gespräche mit Ärzten und Pflegenden wurden anschließend gängige Arzneistoffkombinationen ermittelt. Zusätzlich wurden häufig verwendete Substanzen über die nationale Hospiz- und Palliativverhebung und die Empfehlungen der WHO identifiziert. Um bereits vorhandene Erkenntnisse über die Mischbarkeit dieser häufig eingesetzten Substanzen zu erfassen, wurde zunächst eine systematische Literaturübersicht erstellt.

4.1.2. Literaturübersicht

Mittels einer Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken, einschlägigen Fachbüchern und Fachzeitschriften wurden publizierte Daten zu Kompatibilität und Stabilität sowie zur s.c.-Applikation bei nicht dafür zugelassenen Arzneimitteln zusammengestellt. Ziel der Literaturrecherche war es, bereits vorhandene Daten zu Kompatibilität und Stabilität von palliativmedizinisch relevanten Arzneistoffmischungen zu identifizieren. Zusätzlich sollten die publizierten Erfahrungen zur subkutanen Applikation von ebenfalls palliativmedizinisch relevanten Substanzen, die nicht für die Anwendung über diesen Applikationsweg zugelassen

4. Methoden

sind, ermittelt werden. Die Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten dienen zum einen dazu, gebräuchliche Arzneistoffkombinationen zu identifizieren, für die noch keine entsprechenden Erkenntnisse zur Verfügung stehen; zum anderen bilden diese Daten zusammen mit den Ergebnissen der Recherche zur subkutanen Applikation den Grundstock für die aufzubauende Datenbank.

Einschlusskriterien waren:

- Untersuchung zur chemischen und/oder physikalischen Kompatibilität bzw. Stabilität parenteraler Arzneistoffmischungen
- Untersuchung zu palliativmedizinisch relevanten Arzneistoffen entsprechend der zuvor erfolgten Identifikation
- Publikationen auf Deutsch, Englisch und Französisch
Mischungen aus mindestens einer zuvor identifizierten Substanz mit anderen Arzneistoffen wurden durch Diskussion mit einem Palliativmediziner auf ihre potentielle Relevanz für die palliativmedizinische Versorgung beurteilt.

Ausschlusskriterien waren:

- Daten zu Mischungen mit in Deutschland nicht oder nicht in entsprechender Darreichungsform verfügbaren Arzneistoffen (z.B. Diamorphin bzw. Ketorolac)
- Daten zu Mischungen mit vorwiegend palliativmedizinisch irrelevanten Arzneistoffen (z.B. Substanzen aus dem intensivmedizinischen Bereich wie Katecholamine, Heparin, Insulin)
- Daten zu Mischungen zur rückenmarksnahen Anwendung
- Kompatibilitäts- bzw. Stabilitätsdaten zu Arzneistoffen bzw. Arzneistoff-kombinationen, die nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt sind (z.B. Lösungen zum Einnehmen)
- Abstracts und Kongressabstracts

Die Literaturverzeichnisse ermittelter Artikel wurden nach weiteren relevanten Publikationen durchgesehen.

Zusätzlich wurden die pharmazeutischen Hersteller kontaktiert (s. Tabelle 3). Für die Suche in den elektronischen Datenbanken wurden die in Tabelle 14 aufgeführten Substanzen mit den

Begriffen „compatibility“, „stability“ und „admixture“ bzw. „subcutaneous“ kombiniert. Details sind im Anhang ab S. 123 zu finden.

Tabelle 3. Literaturrecherche: verwendete Datenbanken und Bücher

Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) (1946 to November Week 3 2015)
EMBASE über Ovid (1988 to 2015 Week 52)
Trissel Handbook on Injectable Drugs (Trissel, 2013) sowie eAnswersTrissel's IV-Chek™ (WoltersKluwer, 2015)
The Syringe Driver (Dickman et al., 2011)
Datenbank „Syringe drivers“ auf www.pallcare.info
www.stabilis.org

Die Syringe Driver Survey Database auf der Seite www.palliatedrugs.com wurde nicht berücksichtigt, da darin nur praktische Erfahrungen erfasst sind, jedoch keine Angaben dazu, wie häufig die Beobachtungen jeweils gemacht wurden.

4.1.2.1. *Datenselektion*

Titel und Abstracts der ermittelten Publikationen wurden verwendet, um solche direkt ausschließen zu können, die offensichtlich irrelevant für diese Literaturübersicht waren (s. Ausschlusskriterien). Für alle anderen Publikationen wurde versucht, an den Volltext zu gelangen. Dieser war für den Einschluss in die Literaturübersicht notwendig. Abstracts und Kongressabstracts wurden nicht eingeschlossen, allerdings wurde versucht, deren jeweilige Autoren zu kontaktieren, um weitere Daten zu erfragen.

4.2. **Kompatibilitätstestungen**

Aufgrund der Ergebnisse der Literaturrecherche wurden Arzneistoffkombinationen identifiziert, für die bislang keine oder nur unzureichenden Kompatibilitätsdaten zu finden sind. Einige Substanzen (s. Tabelle 4) wurden bewusst ausgeschlossen; die Gründe für den Ausschluss waren in den meisten Fällen extreme pH-Werte, die erfahrungsgemäß in vielen Fällen zu sofortiger Inkompatibilitätsreaktion führen. Dexamethason hat zwar keinen extremen pH; allerdings kann der Wert in Abhängigkeit vom Handelspräparat im neutralen bis leicht alkalischen Bereich liegen. Inkompatibilitätsreaktionen sind daher schwer vorherzusagen. Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden (Merck, 2013) ist eine Dauerinfusion des

4. Methoden

Arzneistoffes allerdings auch nicht notwendig; zudem verhindert man durch eine morgendliche Gabe möglicherweise auch Nebenwirkungen wie beispielsweise Schlafstörungen. Die jeweiligen Gründe für den Ausschluss aus der Datenrecherche sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Da Mischungen von Metamizol mit Piritramid im klinischen Alltag wiederholt zu Katheterokklusionen geführt haben, wurde für diese Kombination auf eine Analyse mittels HPLC verzichtet; stattdessen wurden visuelle Kontrollen durchgeführt und mit Fotos dokumentiert (s. Abbildung 11, S.63).

Tabelle 4. Ausgeschlossene Substanzen

Arzneistoff	Gründe für den Ausschluss
Dexamethason	Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit (Merck, 2013) ist eine einmal tägliche Applikation möglich; schwankende pH-Werte der Handelspräparate können zu Kompatibilitätsproblemen führen (Ege et al., 2009, Trissel, 2013).
Furosemid	Alkalischer pH-Wert führt zu Kompatibilitätsproblemen (Trissel, 2013).
Pantoprazol	Alkalischer pH-Wert führt zu Kompatibilitätsproblemen (Trissel, 2013). Ein- bis zweimal tägliche Applikation ausreichend (Takeda, 2014).
Omeprazol	Alkalischer pH-Wert führt zu Kompatibilitätsproblemen (Trissel, 2013). Ein- bis zweimal tägliche Applikation ausreichend (AstraZeneca, 2014).
Lorazepam	In Wasser schwer löslich, daher Kompatibilitätsprobleme zu erwarten (Trissel, 2013).
Diazepam	In Wasser schwer löslich, daher Kompatibilitätsprobleme zu erwarten (Trissel, 2013).

Zudem wurde der Fokus auf nur ein Opioid (Morphin) gelegt, da nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung standen; die Wahl fiel auf Morphin, da dieser Wirkstoff nach wie vor intensiv zum Einsatz kommt und in der palliativmedizinischen Schmerztherapie zu den Opioiden der ersten Wahl zählt (Caraceni et al., 2012, AWMF and DKG, 2015).

Da Untersuchungen mit Betäubungsmitteln nach Betäubungsmittelgesetz durchgeführt wurden, wurde bei der Bundesopiumstelle die Erlaubnis zum Erwerb von Betäubungsmitteln nach BtMG 1981 § 3 beantragt und von dort genehmigt.

Die Kosten für Arzneimittel, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien wurden durch eine Förderung der Friedrich-Bauer-Stiftung finanziert (Fördernummer 0061/2005). Für die Analysen konnten Räumlichkeiten und Geräte des Klinikums der Universität München genutzt werden.

4.2.1. Analytische Verfahren

Die Kompatibilität der untersuchten Mischungen wurde beurteilt mittels visueller Kontrollen, Bestimmungen des pH-Wertes und Gehaltsbestimmung mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatographie – Hochdruckflüssigchromatographie).

Die visuelle Beurteilung soll hierbei Aufschlüsse über partikuläre Verunreinigungen, Verfärbungen oder Gasbildung geben. Veränderungen des pH-Wertes während des Beobachtungszeitraums können Hinweise auf chemische Reaktionen sein. Zudem lässt sich über den pH-Wert einer Mischung abschätzen, ob die Stabilität einer oder mehrere Komponenten potentiell beeinträchtigt sein kann.

Die HPLC-Analytik ist ein wichtiges Verfahren, um in der pharmazeutischen Umwelt- und Lebensmittelanalytik Gehalts und Reinheit von Stoffen zu bestimmen. Hierbei werden die Probenflüssigkeiten mit Hochdruck über eine Trennsäule geschickt und dabei entsprechend ihrer chemischen Eigenschaften aufgetrennt, was dann erlaubt, den jeweiligen Anteil der Einzelkomponenten zu analysieren. Zum apparativen Aufwand kommt bei dieser Untersuchungsmethode noch der Bedarf an verschiedenen Chemikalien.

Aufgrund begrenzter analytischer Möglichkeiten wurden nur quantitative und keine qualitativen Analysen durchgeführt; hierfür erfolgte jeweils die Bestimmung von Metamizol, bei den Dreifach-Mischungen zudem von Morphin aus dem Medikationsgemisch. Eine Gehaltsbestimmung der weiteren Arzneistoffe mittels HPLC erfolgte nicht.

4. Methoden

4.2.1.1. *Material und Geräte*

4.2.1.1.1. Material

Die für die Untersuchungen verwendeten Arzneistoffe und Trägerlösungen sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt. Bei den Fertigarzneimitteln wurden die gleichen Präparate verwendet, wie sie für die Patientenversorgung im Klinikum der Universität München zur Verfügung stehen.

Tabelle 5. Verwendete Fertigarzneimittel und Referenzsubstanzen

Wirkstoff	Verwendete(s) Fertigarzneimittel bzw. Referenzsubstanz	Qualität	Hersteller, PZN bzw. Artikelnummer
Metamizol Natrium	Novaminsulfon Ratiopharm®	Injektionslösung	06882780
Metamizol Natrium		Ph.Eur. 8- Spezifikation	Caelo
Morphinhydrochlorid Trihydrat	Morphin Merck®	Injektionslösung	00686428
Morphinhydrochlorid Trihydrat		Ph.Eur. 8- Spezifikation	
Piritramid	Dipidolor® 15 mg/2 ml	Injektionslösung	01312718
Haloperidol	Haloperidol-ratiopharm® 5 mg	Injektionslösung	03417775
Midazolamhydrochlorid	Midazolam-ratiopharm® 15 mg/3 ml	Injektionslösung	04921530
Metoclopramid- hydrochlorid	MCP-ratiopharm® SF 10 mg/2 ml	Injektionslösung	00509407
Levomepromazin- hydrochlorid	Neurocil®	Injektionslösung	00720906
Butylscopolaminbromid	BS-ratiopharm® 20 mg/ml	Injektionslösung	04395685

Tabelle 6. Verwendete Trägerlösungen und Fließmittel

Bezeichnung	Kurzbezeichnung	Qualität	Quelle
Gereinigtes Wasser	H ₂ O	Ph.Eur.	Apotheke
Acetonitril	ACN	HPLC Grade	Sigma, Art-Nr. 34851
Methanol	MeOH	HPLC Grade	CLN, Art-Nr. 8402.5000
Puffer	Natriumdihydrogenphosphat	Ph.Eur.	Apotheke
Ionenpaarreagenz	Natriumheptansulfonat	≥ 99%	Sigma, Art-Nr. 51832

An weiteren Chemikalien kam nur noch konzentrierte Natriumhydroxid-Lösung (Ph.Eur.) zum Einsatz sowie Eisessig, um den pH-Wert des Fließmittels einzustellen.

Die verwendeten Verbrauchsmaterialien sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7. Verbrauchsmaterialien

Name	Bezeichnung	Artikelnummer	Hersteller
BD Microlance 3	Kanülen	301500	BD
BBraun	Combi-Stopper	4495152	BBraun
BD Plastipak (Polypropylen)	Spritzen 30 ml	301229	BD
	Alufolie		Supermarktware

4.2.1.1.2. Geräte

Die in Tabelle 8 aufgeführten Geräte wurden zur Zubereitung des Fließmittels, der Referenzproben und Lagerung der Proben bei 40°C verwendet.

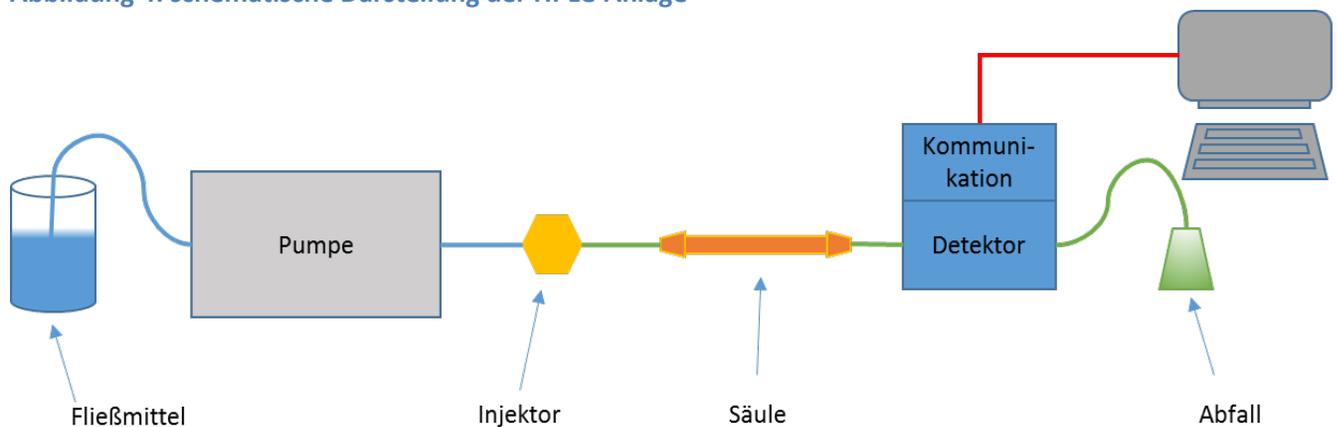
Tabelle 8. Geräte

Bezeichnung	Typ	Hersteller
Analysenwaage	AB184-A3	Mettler Toledo
Präzisionswaage	PB 602	Mettler Toledo
Ultraschallbad	Qualilab USR 57	Merck Labor und Chemie

Trockenschrank	U 25	Memmert
----------------	------	---------

Die Gehaltsbestimmung erfolgte mit einer HPLC-Anlage der Firma Waters, bestehend aus 2 Pumpen Waters 515 (programmierbar; isokratisch oder gradient), einer Injektionsschleife zur Handinjektion und einem UV-Detektor (Waters 486 Turnable Absorbance Detector). Die Steuerung erfolgte über die Software Waters Millennium 32. Der Aufbau der Anlage ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4. schematische Darstellung der HPLC-Anlage



Zur Messung des pH-Wertes kam eine pH-Messelektrode Sen Tix 81 (Art. Nr. 103642, Firma WZW) zum Einsatz.

4.2.1.1.3. Probenvorbereitung

Die Kompatibilität von Morphin-Metamizol-Mischungen wurde an Proben getestet, die entsprechend der Befüllungspraxis der Palliativstation am Klinikum der Universität München vorbereitet wurden. Hierzu wurden 30 ml Perfusorspritzen (Braun Omnifix, Polypropylen) unter aseptischen Bedingungen mit einem Gesamtvolumen von 22 ml befüllt. Ein höheres Volumen ist bei Verwendung der SmithsMedical Graseby MS26-Pumpen aus technischen Gründen nicht möglich. Die Befüllung erfolgte ausschließlich mit Fertigarzneimitteln; hier wurden die Präparate verwendet, die zum Zeitpunkt der analytischen Untersuchungen von der Apotheke des Klinikums der Universität München für die reguläre Patientenversorgung eingekauft wurden.

Da fast jeder Patient, der auch ein starkes Opioid erhält, die Tagesmaximaldosis von 5 g Metamizol-Natrium bekommt (entspricht zwei Ampullen à 2,5 g), wurden die Untersuchungen immer mit dieser Dosis durchgeführt. Die Morphin-Dosierungen sind in der Praxis großen interindividuellen Schwankungen unterworfen. Hier wurde mit Morphin HCl 80 mg eine Dosis im oberen Bereich gewählt.

Die Menge der weiteren enthaltenen Arzneistoffe orientiert sich an Dosierungen, die in der Fachliteratur empfohlen werden, s. Tabelle 9 und Tabelle 10 (Twycross R and Wilcock A, 2011, Rémi et al., 2015). Bei einem größeren Dosisbereich wurde gemeinsam mit dem ärztlichen Team der Station eine Dosis für die Untersuchung festgelegt. Bei Arzneistoffen mit einem großen Dosierbereich wurden zusätzlich der pH-Wert bestimmt und visuellen Kontrollen weiterer Dosierungen durchgeführt, um die größere Bandbreite der klinisch eingesetzten Dosierungen besser abzubilden, z.B. bei Butylscopolamin.

Tabelle 9. Untersuchte Kombinationen aus zwei Arzneistoffen

Kombinationspartner Metamizol*	Gesamtmenge	Konzentration (mg/ml)	Trägerlösung (auffüllen ad 22 ml)
Metoclopramid	40 mg	1,81	+ NaCl 0,9% 4 ml
Midazolam	30 mg	1,36	+ NaCl 0,9% 6 ml
Levomepromazin	25 mg	1,14	+ NaCl 0,9% 11 ml
Butylscopolamin	80 mg	3,64	+ NaCl 0,9% 10 ml
Haloperidol	10 mg	0,45	+ NaCl 0,9% 10 ml

*Metamizol in allen Proben in einer Menge von 5 g/22 ml (=0,227 g/ml bzw. 227 mg/ml)

Tabelle 10. Untersuchte Kombinationen aus drei Arzneistoffen

Kombinationspartner Metamizol Na und Morphin HCl*	Gesamtmenge	Konzentration (mg/ml)	Trägerlösung (auffüllen ad 22 ml)
Metoclopramid	40 mg	1,81	+ NaCl 0,9% 0 ml
Midazolam	30 mg	1,36	+ NaCl 0,9% 2 ml
Levomepromazin	25 mg	1,14	+ NaCl 0,9% 7 ml
Butylscopolamin	80 mg	3,64	+ NaCl 0,9% 4 ml

4. Methoden

Haloperidol	10 mg	0,45	+ NaCl 0,9% 8 ml
--------------------	-------	------	------------------

*Metamizol in allen Proben in einer Menge von 5 g/22 ml (=0,227 g/ml bzw. 227 mg/ml); Morphin HCl in allen Proben in einer Menge von 80 mg/22 ml (=3,64 mg/ml)

Visuell beurteilt wurde neben diesen Kombinationen zusätzlich auch eine Probe aus Metamizol-Natrium 2,5 g mit dem Opioid-Analgetikum Piritramid 45 mg. Bei dieser Kombination war auf der Palliativstation wiederholt aufgefallen, dass es zu Druckalarm im Infusionssystem gekommen war.

Die Lagerung erfolgte bei Raumtemperatur mit und ohne Lichtschutz, außerdem bei 40 °C mit Lichtschutz. Als Lichtschutz diente Alufolie, die um die Spritzen gewickelt wurde. Für jede Mischung wurden drei Proben je Lagerungsbedingung und Analysenzeitpunkt hergestellt. Die Analyse der Proben erfolgte sofort nach Herstellung sowie nach Lagerzeiten von 24 und 48 Stunden. Im Klinikum der Universität München - Großhadern werden die Spritzenpumpen für die Patienten für einen Zeitraum von 24h befüllt. Der längere Zeitraum für die Untersuchung soll sicherstellen, dass die Lösungen ausreichend lange beobachtet werden.

Zur Beurteilung der Kompatibilität wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: (1) eine visuelle Kontrolle auf Partikel oder Trübung, (2) eine pH-Messung und (3) Bestimmung des Gehalts an Metamizol durch Hochleistungs-Flüssigchromatographie.

Eine Mischung wurde als kompatibel eingestuft, wenn die Arzneistoffkonzentration > 90 % und < 110 % der Ausgangssituation lag und keine visuellen Veränderungen zu erkennen waren (Gasbildung, Trübung, Ausflockung, Kristallbildung). Veränderungen des pH-Wertes wurden deskriptiv ausgewertet.

4.2.1.2. *Visuelle Prüfung und Bestimmung des pH-Wertes*

4.2.1.2.1. Visuelle Prüfung

Für die visuelle Analytik erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt zunächst eine Beurteilung der Spritzen mit den Arzneistoffmischungen mit bloßem Auge – auf Verfärbungen, Trübungen, Gasentwicklung und Zunahme der enthaltenen Luftbläschen sowie Präzipitat bzw. Kristallbildung. Zusätzlich wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt ein Teil der Probe in ein Reagenzglas überführt und die gleichen Kontrollen vor jeweils einem schwarzen und einem weißen Hintergrund durchgeführt. Angelehnt an die Vorgaben des Europäischen Arzneibuches

wurden die Proben auf sichtbare Partikel und auf Verfärbungen überprüft. Bei der Prüfung auf sichtbare Teilchen mit bloßem Auge können mit geschultem Auge Partikel ab einer Größe von 50 µm identifiziert werden, bei ungeschultem Auge kann die Detektionsgrenze auch in einem Bereich > 100 µm liegen (Perez et al., 2015). Mangels entsprechender technischer Ausrüstung erfolgte keine Prüfung auf nicht sichtbare Partikel.

4.2.1.2.2. Bestimmung des pH-Wertes

Für die Bestimmung des pH-Wertes wurde die Arzneistofflösung in ein Becherglas überführt und der pH-Wert mittels pH-Elektrode potentiometrisch bestimmt. Bei der verwendeten Elektrode handelte es sich um eine Einstabmesskette, die Mess- und Bezugselektrode in einem Bauteil zusammenfasst. Der pH-Wert wird über die Potentialdifferenz zwischen Mess- und Bezugselektrode gemessen (Bracher et al., 2015a).

Die pH-Elektrode wurde an jedem Messtag vor der pH-Bestimmung der Proben kalibriert und nach jeder Messung mit destilliertem Wasser gespült.

Gemessen wurde zunächst der pH-Wert des reinen Fertigarzneimittels. Außerdem wurde für jede Probe der pH-Wert bestimmt, indem 2 ml in ein Glasröhrchen überführt und mittels pH-Elektrode vermessen wurden. Aufgrund leichter Schwankungen zu Beginn einer jeden Messung wurde der pH-Wert nach einer Einstellungszeit von 30 Sekunden erfasst. Vor jeder Messreihe wurde das pH-Meter mit geeigneten Standard-Pufferlösungen (pH 4 und pH 7) kalibriert.

Die gemessenen pH-Werte wurden mit Literaturangaben zum üblichen bzw. stabilen pH-Bereich der Einzelsubstanzen verglichen. Änderungen des pH-Wertes können auf physikochemischen Reaktionen und damit auf eine potentielle Inkompatibilität hinweisen, wobei die Aussagekraft sicherlich sehr begrenzt ist (Dirks et al., 1991). Für Metamizol-Natrium ist allerdings bekannt, dass zumindest bei einer wässrigen Metamizol-Lösung der Abfall des pH-Wertes auf die Hydrolyse der Substanz zurückzuführen ist (Liebisch et al., 1993, Müller et al., 1998). Ein Anhaltspunkt kann der pH-Bereich sein, der vom Hersteller angegeben ist bzw. der in der Fachliteratur als üblich oder stabil gilt.

Die Arzneistoffmischungen wurden als kompatibel gewertet, wenn keine sichtbaren Veränderungen festzustellen waren und der pH-Wert sich innerhalb eines tolerablen Bereichs veränderte.

4. Methoden

4.2.1.3. HPLC-Untersuchungsmethoden

4.2.1.3.1. Überprüfung der HPLC-Methodik

Die Validierung der HPLC-Methodik erfolgte entsprechend den Empfehlungen der International Conference on Harmonisation (ICH) (Validation of Analytical Procedures: Methodology). (ICH, 2005) Demnach sollten zur Validierung der analytischen Methode zur Arzneistoffbestimmung folgende Parameter berücksichtigt werden: Spezifität, Linearität und linearer Bereich, Präzision, Wiederholbarkeit.

4.2.1.3.2. Spezifität

Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit den gesuchten Stoff auch in der Gegenwart von Begleitstoffen auffinden und quantifizieren zu können, d.h. im Fall der HPLC-Analytik eine ausreichende Trennung von anderen enthaltenen Komponenten sowie die Detektierbarkeit (Meyer, 2004).

Um beurteilen zu können, ob sich die Methode auch bei gleichzeitigem Vorhandensein der jeweiligen Mischsubstanzen zur Detektion von Metamizol bzw. Morphin HCl eignet, wurden diese vor und nach einem Stresstest jeweils zweimal injiziert. Die verwendeten Konzentrationen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11. Arzneistoffkonzentrationen Spezifitätstestung

Substanz	Konzentration
Haloperidol	5 mg/ml (unverdünnte Injektionslösung)
MCP	5 mg/ml (unverdünnte Injektionslösung)
Levomepromazin	25 mg/ml verdünnt mit Laufmittel auf 2,5 mg/ml
Butylscopolamin	20 mg/ml verdünnt mit Laufmittel auf 2 mg/ml
Morphin HCl	10 mg/ml unverdünnt

4.2.1.3.3. Stresstest

Um die Eignung der Methode sicherzustellen, wurde für alle Arzneistoffe ein „Stresstest“ durchgeführt. Mit diesen Stresstests sollte überprüft werden, ob während der Lagerung der Einzelsubstanzen unter extremen Bedingungen Abbauprodukte entstehen, die mit der Detektion interferieren können. Hierfür wurden die Fertigarzneimittel in Spritzen jeweils mit

NaCl 0,9% und mit dem Fließmittel verdünnt und für 48h bei 90°C gelagert. Anschließend wurde sowohl mit der Bestimmungsmethode für Metamizol Na als auch für Morphin HCl ein HPLC-Vergleichsspektrum mit dem Original vor der Prozedur angefertigt. Es wurde abgeglichen, ob andere Substanzpeaks, z.B. Metamizol, mit evtl. neu erhaltenen Peaks zusammenfallen.

4.2.1.3.4. Linearität

Die Linearität der Methode wurde durch Erstellen von Kalibrierungskurven für Metamizol-Natrium und Morphin HCl mit den jeweiligen Standards überprüft. Idealerweise soll die Kalibrierungskurve gerade sein und durch den Nullpunkt gehen; Abweichungen davon sollten bekannt sein (Meyer, 2004). Für die Erstellung der Kalibrierungskurven wurden die Standards in 5 verschiedenen Konzentrationen jeweils dreimal vermessen. Aus den gemessenen Peakhöhen wurde dann eine Kalibrierungsgerade erstellt.

Aufgrund der starken Eingrenzung des untersuchten Konzentrationsbereiches wurde die Bestimmung der Linearität auf den relevanten Konzentrationsbereich begrenzt.

4.2.1.3.5. Präzision

Die Präzision gibt die Fähigkeit an, die gleiche Analyse mit nur geringer Standardabweichung erneut durchzuführen (Meyer, 2004). Hierfür wurden Standards zu verschiedenen Zeitpunkten vermessen: vor den Proben, nach den Proben sowie an verschiedenen Tagen (insgesamt 10 Messpunkte). Die Messwerte wurden miteinander verglichen und die relative Standardabweichung berechnet. Die Abweichungen sollten maximal 3% betragen.

4.2.1.3.6. Identität

Um die Identität der Substanzpeaks zu bestimmen, wurden die Retentionszeiten der Proben mit den Retentionszeiten der Standards verglichen. Die Peaks dürfen nicht mehr als $\pm 2\%$ voneinander abweichen. Zur Absicherung wurden Standard- und Probenlösung im Verhältnis 1:1 gemischt, um die Identität durch Erscheinen von lediglich einem Peak im Chromatogramm noch einmal zu bestätigen.

4.2.1.3.7. Probenvorbereitung und -messung

Proben aus dem Wärmeschrank wurden eine halbe Stunde vor dem Untersuchen zum Abkühlen auf Raumtemperatur aus dem Schrank geholt.

4. Methoden

Alle Proben wurden vor der weiteren Vorbereitung visuell überprüft. Der Inhalt einer Spritze wurde in ein Becherglas überführt. Mit Hilfe einer Vollpipette wurde das benötigte Probenvolumen entnommen und weiterverdünnt (s.u.).

4.2.1.3.8. HPLC-Analytik

Die verwendete Hardware und Software ist im Abschnitt „Material und Geräte“ aufgeführt (S. 28). Das verwendete Fließmittel wurde für jeden Untersuchungstag neu hergestellt und vor der Verwendung im Ultraschallbad 10 min. entgast. Die Förderung durch die Pumpe erfolgte isokratisch, die Detektion bei fester Wellenlänge. Die Untersuchungen fanden bei Raumtemperatur statt. Die Auswertung der Messwerte erfolgte automatisch durch die Computersoftware, die die Relation von Zeit und gemessener Peakintensität in einzelnen Diagrammen darstellte. Aufgrund der geringen Speicherkapazität des zur Verfügung stehenden Rechners wurden die so erhaltenen Daten manuell an einem anderen Computer in eine Datei eingetragen.

In sehr begrenztem Umfang erfolgt auch eine qualitative Auswertung der HPLC-Untersuchungen. Die Chromatogramme wurden hierfür über die Retentionszeit und die UV-Spektren der Peaks ausgewertet und mit Referenzsubstanz oder Literaturangaben verglichen. Eine weitere Untersuchung unbekannter Peaks erfolgte nicht.

Für die quantitative Auswertung wurden die Peakhöhen verwendet, da hierfür die bessere Linearität und Präzision im Vergleich zur Auswertung über die Peakflächen gegeben war. Die Gehaltsbestimmung erfolgte über eine Eichgerade eines externen Standards (Metamizol-Natrium bzw. Morphin HCl $3H_2O$); die Herstellung der Standards erfolgte an jedem Analysentag vor den Proben. Die Standardlösungen wurden in zwei Konzentrationen hergestellt. Hierzu wurde Reinsubstanz in Arzneistoffqualität auf der Analysenwaage genau abgewogen, in einen 20,0 ml Messkolben überführt und anschließend bis zur Markierung (=20 ml) mit dem jeweiligen Eluenten aufgefüllt. Jede Standardlösung wurde dann dreimal vermessen.

Die Bestimmung vom Metamizol aus den Substanzgemischen erfolgte über die im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methode (Ph.Eur., 2014d), Einzelheiten sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12. Bestimmungsmethode Metamizol

Parameter	Einstellung
Größe der Schleife	5 µl
Flussrate	1 ml/min
Detektion	254nm
Fließmittel (Eluent)	Methanol/Puffer (1000 T NaH ₂ PO ₄ 2H ₂ O 6,0 g/l + 1 T Triethylamin eingestellt auf pH 7 mit NaOH) 28/72
Säule	LiChrospher RP18 125 x 4 mm
Laufzeit	10 min

Für die quantitative Analyse des Metamizol-Gehaltes wurden 0,5 ml der Probenlösung mit einer Vollpipette in einen 10,0 ml Messkolben überführt und mit Laufmittel auf 10,0 ml aufgefüllt; aus dieser Verdünnung wurden anschließend mit einer Vollpipette 1,0 ml entnommen und in einen weiteren 10,0 ml Messkolben überführt. Diese Lösung mit einem theoretischen Metamizolgehalt von 1,136 mg/ml wurde direkt im Anschluss mit der HPLC vermessen. Die HPLC-Analytik für die Bestimmung von Morphin HCl ist Tabelle 13 (nach (Ph.Eur., 2014b)) zu entnehmen. Für die Analytik wurden 2,0 ml der Proben mit dem Laufmittel auf 10,0 ml verdünnt (theoretischer Morphin-Gehalt 0,728 mg/ml).

Für die Gehaltsbestimmung wurden von den verdünnten Probenlösungen in den entsprechenden Messreihen 10 µl in die Probenschleife (Rheodyneventil) injiziert. Jede Probe wurde je Lagerzeitpunkt dreimal mit der HPLC vermessen.

Tabelle 13. Bestimmungsmethode Morphin

Parameter	Einstellung
Größe der Schleife	10 µl
Flussrate	1 ml/min
Detektion	280 nm
Fließmittel (Eluent)	Natriumheptansulfonat (0,730 g) in Wasser/Methanol 72/28+ 10 ml Eisessig/1000 ml
Säule	LiChrospher RP18 125 x 4 mm
Laufzeit	8 min.

In der Regel bedeutet Stabilität, dass während der Lagerung bis zum Ende der Laufzeit eines Arzneimittels ein ausreichend hoher Arzneistoffgehalt von mehr als 90 Prozent zur Verfügung steht, bezogen auf die Deklaration; zudem dürfen Abbauprodukte ein je nach Arzneistoff festgesetztes Höchstmaß nicht überschreiten (WHO, 2009). Die Arzneimittelmischungen wurden daher als chemisch kompatibel bewertet, sofern die Konzentrationen der untersuchten Komponenten innerhalb des Untersuchungszeitraumes zwischen 90% und 110% der Ausgangskonzentration (= Konzentration an t₀) lagen (Trissel, 2013).

4.3. Datenbankentwicklung

Um bereits vorhandene, palliativmedizinisch relevante Daten zu Stabilität, Kompatibilität und parenteraler Applikation strukturiert zu erfassen, zusammenzuführen und für das Fachpersonal gut zugänglich zu machen, wurde eine Datenbank aufgebaut. Die Datenbank sollte aus einem internen Bereich und einen externen Bereich bestehen. Der interne Bereich dient dabei zur Erfassung, Verwaltung und Evaluation aller Daten, während der externe Bereich in Gestalt einer Website als Informationsplattform für Fachpersonal dienen soll.

Die in der Literaturrecherche ermittelten Daten wurden auf der Seite www.pall-iv.de zusammengefasst. Zusätzlich wurde im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums für Pharmaziestudierende ein neuer Infusionsbogen für die Palliativstation entwickelt, der zusätzliche Kontrollen der Mischinfusionen vorsieht.

Kurze Monographien wurden erarbeitet für besonders häufig eingesetzte Medikamente (s. Tabelle 14) und außerdem für weitere potentiell für die Palliativmedizin relevante Substanzen, die sich identifizieren ließen durch klinische Erfahrungen, Gespräche mit pharmazeutischen-medizinischem Fachpersonal sowie aufgrund von Fachpublikationen. Diese Monographien enthalten folgende Angaben:

- Medikament
- Handelspräparate (Beispiele)
- Indikationen in der Palliativmedizin
 - übliche Dosis
 - Applikationswege

- Stammlösung unverdünnt
- pH-Wert
- Osmolarität
- geeignete Trägerlösungen
- Kompatibilität und Stabilität
 - bekannte Inkompatibilitäten
 - Stabilität
- besondere Hinweise

Ziel der Monographien ist die Zusammenfassung wichtiger Aspekte für die parenterale Therapie in der Palliativmedizin. Sie erheben nicht den Anspruch, als Kompendium die gesamte Arzneimitteltherapie abzudecken.

Ein weiteres Hauptziel der Datenbank neben der Bereitstellung bereits vorhandener Daten besteht darin, Erfahrungen mit Arzneistoffkombinationen aus dem klinischen Alltag an zentraler Stelle systematisch zu erheben, zu bewerten, zusammenzufassen und dem Fachpublikum zur Verfügung zu stellen. Um das Eingabeformular zum Erfassen klinischer Erfahrungen mit verschiedenen Arzneimittelmischungen zu erstellen, wurden unabhängig voneinander nationale und internationale Experten im Bereich Palliativmedizin bzw. Kompatibilitätsforschung befragt. Die Ergebnisse wurden in Form eines Fragebogens auf www.pall-iv.de zusammengefasst (s. Anhang 4, S.141). Dieser Fragebogen soll Palliativteams und Apotheken, die Palliativpatienten mit Mischinfusionen versorgen, eine Möglichkeit zur strukturierten Erfassung von klinischen Kompatibilitätsdaten zu geben, die in einem gemeinsamen Datenpool gesammelt werden, auf dessen Grundlage sich bessere Aussagen zur Kompatibilität von Mischinfusionen treffen lassen. Für die Pilotierung wurde der Fragebogen von drei an der Palliativversorgung beteiligten Ärzten, drei Apothekern und zwei Krankenpflegern ausgefüllt. Die an der Pilotphase teilnehmenden Personen wurden um ihr Feedback hinsichtlich Verständnis, Praktikabilität und sonstigen Anmerkungen gebeten. Die Rückmeldungen wurden anschließend in den Fragebogen eingearbeitet.

Die Datenbank wurde dann über einen Zeitraum von 5 Wochen von drei verschiedenen Palliativteams bzw. Kooperationen aus SAPV-Team (spezialisiertes, ambulantes Palliativversorgungsteam) und Apotheke in einer Pilotphase getestet. Ausgewertet wurden die

4. Methoden

Anzahl der kombinierten Substanzen, der Anteil der Mischungen mit vorhandenen Kompatibilitätsdaten sowie die Bestimmung des Grades an Übereinstimmungen zwischen den verschiedenen Einrichtungen. Zudem wurde Feedback zu Nutzbarkeit und Verbesserungsmöglichkeiten der Datenbank eingeholt.

Die Datenbank wurde nach den Vorgaben der Verfasserin von der Firma it-netprojects programmiert und vom Förderverein der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am Klinikum der Universität München finanziert.

5. Ergebnisse

5.1. Zusammenstellung vorhandener Daten

5.1.1. Identifikation palliativmedizinisch relevanter Arzneistoffe und -kombinationen

Über die Stationsverbräuche, die Daten der Hospiz- und Palliativhebung HOPE sowie die WHO-Liste der essentiellen Arzneistoffe in der Palliativmedizin konnten insgesamt 19 Arzneistoffe identifiziert werden, die für unterschiedlichste Indikationen zum Einsatz kommen (s. Tabelle 14). Nur vier Substanzen sind auf allen drei Listen zu finden; die Unterschiede zwischen den Stationsverbräuchen und der HOPE-Daten sind geringer.

Tabelle 14. identifizierte Substanzen und ihre Indikationen in der Palliativmedizin

Indikationen in der Palliativmedizin [1]	Stoffgruppe	Substanz	Identifikation über		
			Aktendurchsicht, Stationsverbräuche	HOPE ^a [2]	WHO-Liste[3]
Analgesie	Nicht-Opioid	Metamizol	√	√	
	Opioid	Morphin	√	√	√
		Hydromorphon	√		
		Piritramid	√		
		Levomethadon	√		
		Fentanyl		√	
		Tramadol		√	
Atemnot	Opioid	Morphin	√	√	√
		Hydromorphon	√		
Übelkeit/ Erbrechen	Dopamin- antagonist	Metoclopramid	√	√	
		Haloperidol	√	√	
		Levomepromazin	√		
Unruhe (inkl. Angst)/Delir	Neuroleptikum	Haloperidol	√	√	√

5. Ergebnisse

	Benzodiazepin	Midazolam	√		
		Diazepam			√
		Lorazepam		√	√
Rasselatmung	Anticholinergikum	Butylscopolamin	√		
Antiödematös	Glukokortikoid	Dexamethason	√	√	√ ^b
	Diuretikum	Furosemid	√	√	
Antiepileptisch	Antiepileptikum	Levetiracetam	√		
Ulkusprophylaxe und –therapie	Protonenpumpen- inhibitor	Omeprazol	√	√	
		Pantoprazol	√	√	

^aKeine Applikationsformen oder- wege genannt, daher unklar, ob für Mischinfusionen relevant.

^bIn der WHO-Liste werden als Indikationen für Dexamethason lediglich Fatigue und Anorexie genannt; aufgrund mangelnder Evidenz und ungünstiger Nutzen-Risiko-Bewertung (Rémi et al., 2015a) kommt die Substanz in diesen Indikationen in der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am Klinikum der Universität München nicht zum Einsatz.

[1] (Rémi et al., 2015a)

[2] (Nauck et al., 2004)

[3] (WHO, 2013a)

Durch Aktendurchsicht sowie Gespräche mit Ärzten und Pflegenden konnten insgesamt 11 typische Arzneistoffkombinationen ermittelt werden, die auf der Palliativstation des Klinikums der Universität zum Einsatz kommen (s. Tabelle 15). Diese enthalten oftmals mindestens 3 und bis zu 5 Kombinationspartner.

Tabelle 15. typische Arzneistoffkombinationen in Mischperfusoren

Substanz 1	Substanz 2	Substanz 3	Substanz 4	Substanz 5
Metamizol	Morphin HCl			
Metamizol	Morphin HCl	Midazolam		
Metamizol	Morphin HCl	Haloperidol		
Metamizol	Morphin HCl	Metoclopramid		
Metamizol	Morphin HCl	Levomepromazin		
Metamizol	Morphin HCl	Butylscopolamin		
Metamizol	Morphin HCl	Midazolam	Haloperidol	
Metamizol	Morphin HCl	Midazolam	Metoclopramid	
Metamizol	Morphin HCl	Midazolam	Levomepromazin	

Metamizol	Morphin HCl	Midazolam	Butylscopolamin	
Metamizol	Morphin HCl	Midazolam	Haloperidol	Butylscopolamin

5.1.2. Literaturübersicht

In der Literaturrecherche konnten insgesamt 93 relevante Publikationen ermittelt werden. In 85 der Arbeiten wurden Kompatibilität und Stabilität chemisch und physikalisch bestimmt. Die restlichen Arbeiten beschränkten sich auf die physikalische Kompatibilitätsbewertung; auch die Stabilität wurde hier nicht gemessen. Berücksichtigt wurden hier auch Publikationen zur Mischbarkeit bei Applikation über einen Dreiwegehahn („Y-Stück“), auch wenn in der Palliativmedizin das Mischen in einer Spritze bzw. einem Pumpen-Reservoir wahrscheinlich die weitaus größere Rolle spielt. Eine Informationslücke ist klar für Metamizol und Piritramid erkennbar, wahrscheinlich, da diese Substanzen im englischsprachigen Raum nicht verfügbar sind.

Während für Kombinationen aus zwei Arzneistoffen in den meisten Fällen chemisch-physikalische Bewertungen von Stabilität und Kompatibilität vorliegen, steigt mit der Anzahl der Kombinationspartner der Anteil an Publikationen, die überwiegend auf klinischen Erfahrungen und Beobachtungen beruhen.

Die ermittelten Daten wurden direkt in die Datenbank www.pall-iv.de (siehe unten) eingetragen, zusätzlich wurden für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Arzneistoffe Kompatibilitätstabellen erstellt. Beispielhaft ist an dieser Stelle ein Auszug aus der entsprechenden Tabelle für Morphin HCl dargestellt (Abbildung 5).

Diese substanzspezifischen Kompatibilitätstabellen sollen einen schnellen Überblick über verfügbare Kompatibilitätsdaten zu einer Substanz bieten und durch das Ampelsystem (s. letzte Spalte) schnell für problematische Mischungen sensibilisieren. Die Tabellen enthalten die genaue Konzentration der Mischpartner in mg/ml. Zudem sind – soweit verfügbar bzw. zutreffend – Informationen zu Trägerlösung, Lagerbedingungen, Beobachtungszeitraum und Analytik zu finden. Besonderheiten, wie beispielsweise Details zur beobachteten Inkompatibilitätsreaktion, sind in der entsprechenden Spalte aufgeführt. Alle Kombinationen sind mit einer Literaturquelle belegt.

Ausführliche Informationen zu den identifizierten Daten sind im Anhang 2 ab S. 125 zu finden zu finden.

5.1.3. Subkutane Applikation

Für die Zusammenstellung der Daten zur subkutanen Arzneistoffapplikation konnten 88 Publikationen identifiziert werden (s. Tabelle 16). Allerdings handelt es sich in der Regel um Einzelfallberichte oder Fallserien. Kontrollierte Studien zur subkutanen Anwendung konnten für keine der Substanzen ermittelt werden. Um die Daten zur s.c.-Applikation zusammenzustellen, wurden auch solche Medikamente miterfasst, die potentiell für die palliativmedizinische Versorgung relevant sein könnten, z.B. Antiepileptika und Antibiotika. Für Substanzen, die zur subkutanen Applikation zugelassen sind (z.B. Morphin), sind aufgrund der vorhandenen Zulassung keine Publikationstypen, Besonderheiten oder Quellen genannt.

Abbildung 5. Beispiel für eine Kompatibilitätstabelle

Kompatibilität	Hauptsubstanz – fester Kombinationspartner																				
	Morphin HCl	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metamizol	Metoclopramid	Midazolam	Oxycodol	Ondansetron	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle
Kompatibilität	8,33	0,28	0,28	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	28 Tage	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Bildung von Kristallen nach 1-28 d; möglicherweise Einfluss der Mischreihenfolge (erst Midol, dann Dexal)	[84]
	8,33	0,28	0,28	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		[84]
	4,76	0,19	0,19	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	28 d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		[84]
	23,81	0,19	0,19	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		[85]
	1,67	5,0	0,19	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		[85]
	10,0	5,0	0,19	0,19	0,19	0,417	0,417	0,48	0,48	0,48	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		[85]

Lagerungsbedingungen und verwendete analytische Methoden

Kompatibilitätsbewertung mit Ampelschema

Hauptsubstanz – fester Kombinationspartner

Konzentrationsangaben in mg/ml

5. Ergebnisse

Tabelle 16. Erfahrungen zur s.c.-Applikation palliativmedizinisch relevanter Arzneimittel

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
Analgetika						
Metamizol	off-label	Dauerinfusion	Schmerz	Fallserie	Kombination mit Morphin HCl	[1]
Diclofenac	off-label	Dauerinfusion	Schmerz	Fallserie	Darreichungsform zur subkutanen Anwendung (enthält Diclofenac hydroxypropyl b-cyclodextrin) befindet sich in der Entwicklung (Salomone et al., 2014).	[2]
Morphin	zugelassen	Dauerinfusion, Injektion	Schmerzen			
Piritramid	zugelassen	Injektion	Schmerzen			
Hydromorphon	zugelassen	Dauerinfusion, Injektion	Schmerzen			
Fentanyl	off-label	Dauerinfusion, Injektion	Schmerz, Atemnot	Fallserien, Studien	Anwendung bei unterschiedlichen Patientengruppen, u.a.	[3]

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
					Palliativpatienten und postoperative Analgesie	
Levomethadon	zugelassen	Injektion	Schmerzen			
Tramadol	zugelassen	Dauerinfusion, Injektion	Schmerzen			
Antiemetika						
Metoclopramid	off-label	Injektion, Dauerinfusion		Erfahrungsberichte, Fallserie, Studie,	Anwendung bei unterschiedlichen Patientengruppen, u.a. Tumorpatienten und Schwangere mit Hyperemesis gravidarum	[4]
Dimenhydrinat	off-label		Übelkeit, Erbrechen	Keine Fallberichte oder Studien; s.c.- Anwendung allerdings mehrfach in der Literatur und Therapie- empfehlungen		z.B. [5]

5. Ergebnisse

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
				beschrieben.		
Ondansetron	off-label	Dauerinfusion	Übelkeit, Erbrechen	Fallbericht, Fallserie	Anwendung bei unterschiedlichen Patientengruppen, u.a. Tumorpatienten und Schwangere mit Hyperemesis gravidarum.	[6]
Granisetron	off-label	Injektion, Dauerinfusion	Prävention Chemotherapie- induzierte Nausea und Emesis, Pruritus	Fallbericht, Studie	100% Bioverfügbarkeit	[7]
Neuroleptika						
Haloperidol	off-label	Dauerinfusion	Delir, Übelkeit, Erbrechen	Studie	wenig Primärliteratur, in sekundär und tertiär Literatur jedoch häufig (ohne Quellenangabe) aufgeführt.	[8]
Levomepromazin	off-label	Dauerinfusion	Delir, Übelkeit, Erbrechen	Studie	Cave: Hersteller warnt wegen Nekrose-Risiko vor der extravasalen Anwendung (Desitin,	[9]

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
					2014).	
Olanzapin	off-label	Injektion	Delir	Studie	Kombination mit Haloperidol als Bedarfsmedikation	[10]
Sedativa						
Midazolam	off-label	Injektion, Dauerinfusion	Sedierung, Atemnot, Schluckauf	Fallbericht, Studie	Extrapyramidalmotorische Störungen bei einem Fallbericht als Nebenwirkung beschrieben (Brown et al., 2007).	[11]
Ketamin	off-label	Injektion, Kurzinfusion, Dauerinfusion	Depression, Schmerzen, Sedierung	Fallbericht, Fallserie, Studie, Übersichtsartikel	Kann zu Reizungen an der Injektionsstelle führen.	[12]
Anticholinergika						
Butylscopolamin	zugelassen	Injektion	Spasmen glatte Muskulatur			
Glycopyrrolat	off-label	Injektion, Dauerinfusion	Sekretions- minderung	Übersichtsartikel	Einsatz sowohl bei Rasselatmung am Lebensende, als auch zur Sekretionsminderung bei ALS-	[13]

5. Ergebnisse

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
					Patienten	
Kortikosteroide						
Dexamethason	off-label	Injektion, Dauerinfusion	Verschiedenste Indikationen, u.a. Schmerzen, Verminderung von Komplikationen s.c.- Dauerinfusionen	Fallserie, Studie	s.c.-Gabe nicht explizit zugelassen, allerdings zahlreiche andere, durchaus vergleichbare Applikationswege, z.B. i.v., infiltrativ, intraartikulär (Merck, 2013).	[14]
Antiepileptika						
Levetiracetam	off-label	Dauerinfusion, Kurzinfusion	Epilepsie, Status epilepticus	Fallserie, Fallbericht	Gute Verträglichkeit trotz extrem hoher Osmolarität.	[15]
Lacosamid	off-label	Kurzinfusion	Epilepsie	Fallbericht		[16]
Antibiotika						
Cefepim	off-label	Kurzinfusion	-	Studie	Untersuchung an gesunden Probanden. Vergleichbares	[17]

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
					pharmakokinetisches Profil wie nach der i.m.-Applikation.	
Ceftriaxon	off-label	Kurzinfusion	Infektionen	Fallserie, Studie	Bioäquivalenz zwischen i.v. und s.c.-Anwendung. Alternative zur i.v.-Gabe bei gebrechlichen, älteren Patienten.	[18]
Gentamicin	off-label	Kurzinfusion	Infektionen	Fallbericht, Übersichtsartikel	Nekrosen!	[19]
Sonstige						
Omeprazol	off-label	Infusion über mehrere Stunden	Säurebedingte Beschwerden	Fallserie	Gute Verträglichkeit trotz sehr alkalischem pH-Wert von 9,3-10,3 (Trissel, 2013)	[20]
Esomeprazol	off-label	Kurzinfusion	Säurebedingte Beschwerden	Fallserie	Gute Verträglichkeit trotz sehr alkalischem pH-Wert von 9-11 (Trissel, 2013)	[21]
Baclofen	off-label	Dauerinfusion	Ausschleichen der Therapie am	Fallbericht		[22]

5. Ergebnisse

Substanzgruppe/ Substanz	s.c.- Zulassungsstatus	s.c. Applikationstechnik ^a	Indikation	Publikationstyp	Besonderheiten	Quellen
			Lebensende			
L-Thyroxin	off-label	Injektion	Hypothyroidis- mus	Fallbericht	Einmal wöchentliche Anwendung	[23]
Furosemid	off-label	Injektion, Bolusgabe, Dauerinfusion	Ödeme bei Herzinsuffizienz	Fallserie, Studie, Übersichtsartikel	Bei ca. ¼ der Patienten leichte Reaktionen an der Injektionsstelle.	[24]

^aOft existieren keine genaueren Angaben, ob es sich um eine Injektion, eine Bolusgabe, oder eine Kurzinfusion handelt.

[1] (Schlunk et al., 1994)

[2] (Hall, 1993)

[3] (Minoda et al., 2005, Capper et al., 2010, Hui et al., 2014, Watanabe et al., 1998, Miller et al., 1995, Hunt et al., 1999)

[4] (Reichmann et al., 2012, McCallum et al., 1991, Klauser et al., 2011, Buttino et al., 2000, Bruera et al., 1988, Storey et al., 1990)

[5] (Dickman et al., 2011, BCMA, 2011)

[6] (Reichmann et al., 2012, Mulvenna et al., 1992, Klauser et al., 2011, Loughner et al., 1993)

[7] (Gurpide et al., 2007, Porzio et al., 2004)

[8] (Hardy et al., 2010, Santana et al., 2003, Bartz et al., 2014)

[9] (McCabe et al., 2003, Kennett et al., 2005, Eisenclas et al., 2005, Santana et al., 2003, Bartz et al., 2014)

[10] (Elsayem et al., 2010)

[11] (Pecking et al., 2002, Bennett et al., 1998, Bottomley et al., 1990, Wilcock et al., 1996, Moro et al., 2005, Kaneishi et al., 2015, Gremaud et al., 1998, Rosario et al., 2001, Bartz et al., 2014, Amesbury and W., 1992)

[12] (Benítez-Rosario et al., 2011, Kronenberg and H., 2002, Webster et al., 2006, Mercadante et al., 1995, Oshima et al., 1990, Bell and F., 1999, Tan et al., 2007, Safavi et al., 2011, Minoda et al., 2005, Logerot et al., 2013, Lo et al., 2012, Honarmand et al., 2012, Hardy et al., 2012, Galvez et al., 2014, Bredlau et al., 2013, Behaen et al., 2014)

[13] (Cooper-Knock et al., 2011, Kintzel et al., 2009, Hugel et al., 2006, Back et al., 2001, Alawneh et al., 2015)

[14] (Walker et al., 2010, Reymond et al., 2003, Jabalameli et al., 2010, Vannucchi et al., 2013)

[15] (Rémi et al., 2014b, Lopez-Saca et al., 2013)

[16] (Rémi et al., 2015b)

[17] (Walker et al., 2005)

[18] (Borner et al., 1985, Bricaire et al., 1988, Gauthier et al., 2014, Melin-Coviaux et al., 2000, Harb et al., 2010, Cortes et al., 2008)

[19] (Taillandier et al., 1984, Doutre et al., 1985, Duems-Noriega et al., 2015)

[20] (Agar et al., 2004)

[21] (Desmidt et al., 2009)

[22] (Rémi et al., 2014a)

[23] (Groener et al., 2013)

[24] (Zacharias et al., 2011, Goenaga et al., 2004, Galindo-Ocana et al., 2013, Farless et al., 2013, Verma et al., 2004, Beattie et al., 2012)

5.2. Kompatibilitätstestung

5.2.1. Visuelle Testung

Bei allen Kombinationen konnte eine Gelbfärbung festgestellt werden, die mit Länge der Lagerung zunahm und bei hoher Lagertemperatur sowie bei Lagerung ohne Lichtschutz intensiver war (siehe Abbildung 6). Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Substanzmischungen konnte nicht festgestellt werden.

Abbildung 6. Mischungen aus Metamizol und Morphin



Metamizol 0,23 g/ml und Morphin 0,01 g/ml nach 0, 6, 24 und 48 Stunden bei Raumtemperatur

Keine der Mischungen zeigte nach dem Mischen oder während der Lagerung eine Trübung oder Ausfällung.

Bei einer Probe aus Metamizol 5 g und Butylscopolamin 20 mg ad 22 ml NaCl 0,9% wurde nach 24h eine fragliche Gasentwicklung beobachtet, da vermehrt Luftbläschen an der Spritzenwand festzustellen waren. Nach 48h waren die Luftbläschen jedoch nicht mehr vorhanden und konnten auch bei keiner anderen Probe aus Metamizol und Butylscopolamin beobachtet werden.

Die Ergebnisse der visuellen Überprüfung der einzelnen Mischungen sind bei den jeweiligen Substanzen ab Seite 60 aufgeführt.

5.2.2. pH-Messung

Die einzelnen Ergebnisse der pH-Wert Messungen sind bei den Substanzen ab Seite 60 aufgeführt. Der pH-Bereich aller Mischungen lag mit pH 5,9 bis pH 7,2 bei allen Mischungen im schwach sauren bis neutralen Bereich. Aufgrund der hohen Metamizol-Konzentration in allen untersuchten Arzneistoffkombinationen lag der pH-Wert im Wertebereich einer reinen Metamizol-Lösung (pH 7) und je nach Substanz mehr (z.B. Midazolam) oder weniger (z.B. Butylscopolaminbromid) weit vom normalen pH-Bereich der anderen enthaltenen Komponenten entfernt. Bei den einzelnen Mischungen veränderte sich der pH-Wert im Laufe des Untersuchungszeitraums um max. $\pm 0,4$. In den meisten Fällen kam es zu einem leichten Abfall des pH-Wertes im Vergleich zu t₀. Einzelne Messungen wiesen einen leichten Anstieg auf. Ein Ansteigen des pH-Wertes unabhängig von den Lagerbedingungen war insbesondere erkennbar für die Mischung Metamizol-Morphin-Midazolam 30 mg sowie Metamizol-Morphin-Levomepromazin 25 mg. In beiden Fällen lag der Anstieg des pH-Wertes im Bereich von maximal +0,1.

5.2.3. Überprüfung der HPLC-Methodik

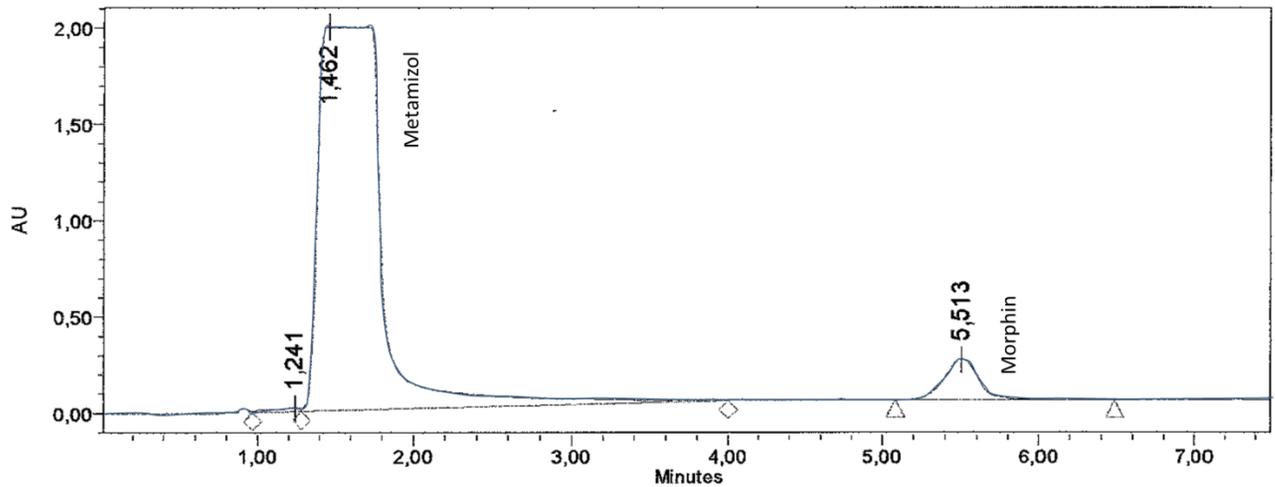
5.2.3.1. Spezifität

Mit der Bestimmungsmethode für Metamizol Natrium konnte eine basisliniengetrennte Bestimmung von Metamizol Na zu den anderen Substanzen erfolgen.

Auch die Bestimmungsmethode von Morphin HCl erlaubte eine basisliniengetrennte Bestimmung, s. Abbildung 7. Allerdings kam es durch die große Mengendifferenz zwischen Metamizol und den anderen enthaltenen Substanzen zu einer Überladung der Säule, die sich mit einem sehr großen und deshalb nicht mehr bestimmbareren Metamizol-Substanzpeak bemerkbar machte. Am ehesten durch die Verschleppung der großen Substanzmengen kam es bei später vermessenen Proben zu weiteren, sehr kleinen Peaks, die jedoch nicht mit dem Morphin-Peak interferierten.

5. Ergebnisse

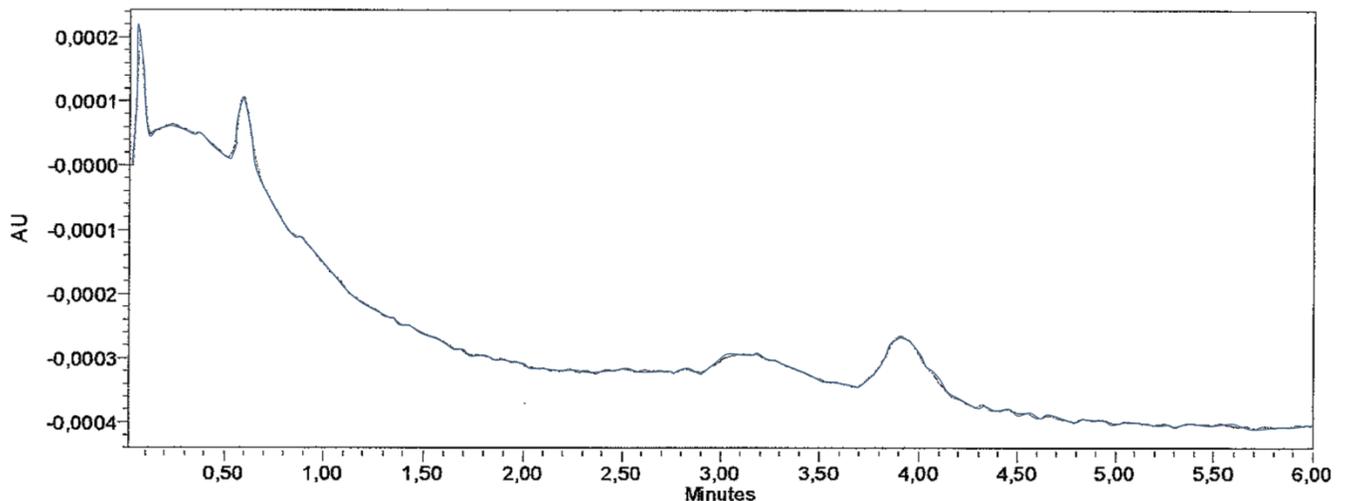
Abbildung 7. Trennung von Metamizol und Morphin (Bestimmungsmethode Morphin HCl)



5.2.3.2. *Stresstest*

Durch die Stresstests konnten keine neuen Peaks identifiziert werden, die mit der Gehaltsbestimmung von Metamizol bzw. Morphin interferieren. In Abbildung 8 ist das Chromatogramm von Midazolam nach dem Stresstest zu sehen, gemessen mit der Metamizol-Methode. Das Signal bewegt sich im Bereich des Grundrauschens und hat damit keine Relevanz für die Gehaltsbestimmung.

Abbildung 8. Midazolam-Chromatogramm nach dem Stresstest



5.2.3.3. *Linearität*

In Abbildung 9 und Abbildung 10 sind die linearen Abhängigkeiten zwischen Metamizol Natrium bzw. Morphin HCl-Gehalt und der Peakhöhe bei den jeweiligen Bestimmungsmethoden dargestellt. Die einzelnen Messungen lagen < 3% neben der Kalibriergeraden zudem die Regressionsgerade mit 0,99 auch im akzeptablen Bereich. Für die im Rahmen dieser Studie

verwendeten Metamizol- und Morphin-Konzentrationen zeigen die Chromatogramme einen linearen Bereich.

Abbildung 9. Bestimmungsmethode Metamizol-Natrium – Kalibrierung

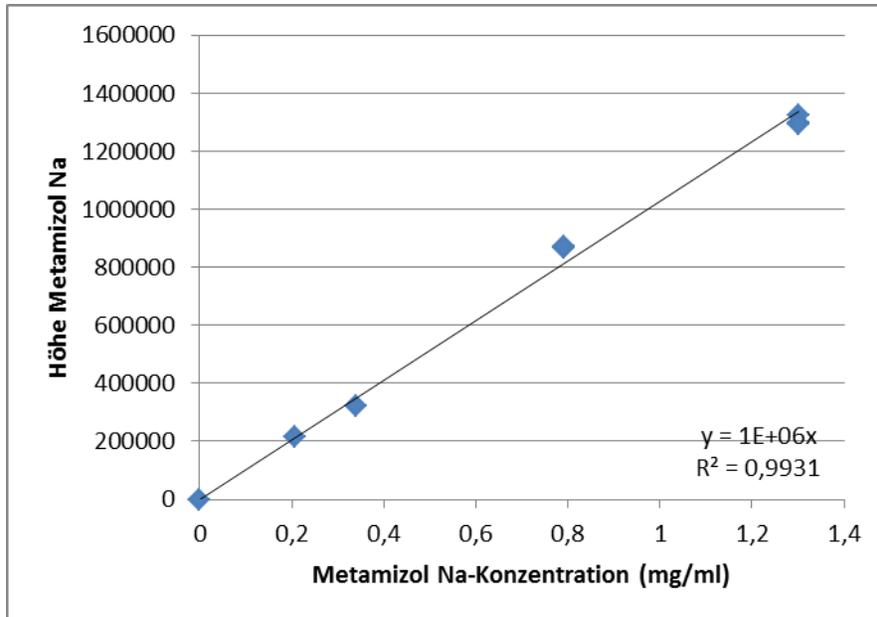
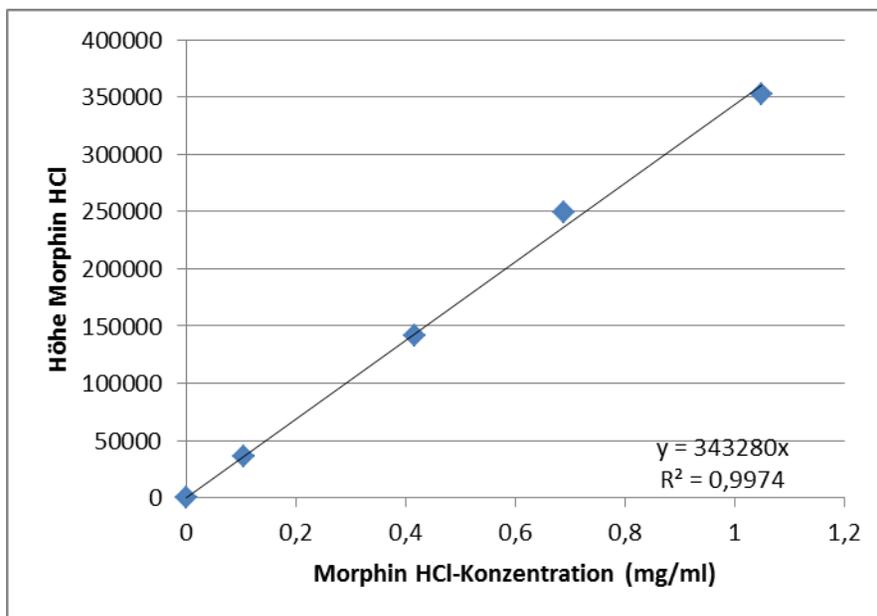


Abbildung 10. Bestimmungsmethode Morphin HCl – Kalibrierung



5.2.3.4. Präzision

Die Präzision gibt die Fähigkeit an, die gleiche Analyse mit nur geringer Standardabweichung erneut durchzuführen (Meyer, 2004).

5. Ergebnisse

Die in Tabelle 17 und Tabelle 18 angegebenen Werte für die Peakhöhen von Metamizol Na und Morphin HCl sind die arithmetischen Mittel aus jeweils drei Vermessungen. Die relativen Standardabweichungen für beide Substanzen lagen bei < 3 %.

Tabelle 17. Präzision Messreihe Metamizol Na 1,1 mg/ml

Standardnummer	Peakhöhe
1	1157942
2	1163999
3	1090987
4	1190851
5	1148233
6	1136965
7	1182831
8	1155631
9	1099879
10	1166101
Mittelwert	1149342
Rel. Standardabweichung [%]	2,9

Tabelle 18. Präzision Messreihe Morphin HCl 0,7 mg/ml

Standardnummer	Peakhöhe
1	234050
2	233879
3	236698
4	234561
5	235965
6	234512
7	245360
8	234741
9	243629
10	234221
Mittelwert	236761,6
Rel. Standardabweichung [%]	1,8

5.2.3.5. *Identität*

Zur Bestimmung der Identität der Substanzpeaks wurden die Retentionszeiten der Proben mit den Retentionszeiten der Standards verglichen. Bei keinem der Peaks kam es zu einer Abweichung von mehr als 2% bezogen auf die Retentionszeit. Beim Vermessen der Mischungen aus Standard- und Probenlösungen war jeweils kein weiterer Peak zu sehen. Die Identität der Substanzpeaks wurde somit bestätigt.

5.2.4. *Substanzen*

Da als Probensubstanzen die Fertigarzneimittel verwendet und immer ganze Ampullen aufgezogen wurden, ist der Ausgangsgehalt nicht exakt nachvollziehbar, da mit gewissen Überfüllungen der Ampullen gerechnet werden muss.

Als Ausgangskonzentration wurde die deklarierte Menge der Fertigarzneimittel gleich 100% gesetzt – ungeachtet von einer möglichen Über- oder Unterfüllung der Ampullen. Die Ergebnisse der quantitativen Bestimmung mittels HPLC wurden dann in Relation zu diesem Ausgangswert gesetzt.

Es ist denkbar, dass die zu bestimmende Substanz direkt beim Mischvorgang abgebaut wird. Um einen derartigen Konzentrationsabbau ausschließen zu können, wurden die Metamizol-Natrium bzw. Morphin HCl-Konzentrationen zum Zeitpunkt T0 (direkt nach dem Mischen) mit den Werten der Kalibriergeraden abgeglichen.

Für alle vermessenen Proben lag die relative Standardabweichung für die die Messwerte pro Lagerungsbedingung unter 5%.

Für alle untersuchten Substanzen wurden kurze Monographien angelegt, entsprechend den Monographien für die Online-Datenbank. Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen sind bei den jeweiligen Kombinationspartnern aufgeführt. Sie umfassen neben der Monographie besondere Beobachtungen, die während des Untersuchungszeitraues gemacht wurden, den Verlauf der pH-Werte der Mischungen, die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sowie eine Tabelle die die pH-Messungen und die visuellen Beobachtungen der verschiedenen Mischungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten darstellt.

5.2.4.2. *Metamizol Natrium*

Relatives Molekulgewicht M_r		351,4 (Ph.Eur., 2014d)	
Stammlösung unverdünnt		500 mg/ml (Sanofi, 2014)	
pH	eigene Messung	6,7-7,7 (ratiopharm, 2010)	7
Osmolarität		3600 mOsmol/l (2,5g/5ml) (Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5%, Ringer-Laktat (Sanofi, 2014)	
Applikationswege		i.v., i.m. (Sanofi, 2014)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Piritramid	
Bemerkungen		Zur Minimierung einer hypotensiven Reaktionen i.v.-Applikation nicht schneller als 1 ml/min (Sanofi, 2014). 1 ml enthält 1,42 mmol (32,7 mg) Natrium (Sanofi, 2014).	

Die Ergebnisse der quantitativen Metamizol-Bestimmungen sind bei den jeweiligen Kombinationspartnern zu finden.

5. Ergebnisse

5.2.4.4. *Morphinhydrochlorid 3 H₂O.*

Relatives Molekulgewicht M_r		Morphin HCl 321,8 Morphin HCl 3 H ₂ O 375,9	
Stammlösung unverdünnt		10 mg/ml, 20 mg/ml (Merck, 2012)	
Üblicher pH-Wert	eigene Messung	2,5-6,5 ^a (Trissel, 2013)	5,3
Osmolarität bzw. Osmolalität		Morphinsulfat 7,5 mg/ml (in NaCl 0,9%): 236 mOsm/kg (Trissel, 2013)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5% (Merck, 2012)	
Applikationswege		i.v., s.c., i.m., epidural, i.th. (Merck, 2012)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24h bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen (Merck, 2012).	
Bemerkungen		Mögliche Inkompatibilität zwischen Haloperidol und Morphinsulfat (Präzipitatbildung) (Trissel, 2013). Zudem zwischen Morphinsulfat und Promethazin, Furosemid, Pantoprazol und Phenytoin (Trissel, 2013). Die Lösung ist klar und farblos; bei höheren pH-Werten wird der Abbau beschleunigt und die Lösung können einen gelblich-braune Verfärbung entwickeln (Trissel, 2013, mundipharma, 2015a). Bei pH-Werten >6,4 kann es mit Morphinsulfat zur Präzipitatbildung kommen (Trissel, 2013). Für die Verwendung in Infusionspumpen (Monosubstanz) liegen für Morphinsulfat Stabilitätsdaten für mehrere Wochen vor.	

^aAngabe bezieht sich auf Morphinsulfat

Die Ergebnisse der quantitativen Morphin-Bestimmungen sind bei den jeweiligen Kombinationspartnern zu finden.

5.2.4.5. *Piritramid*

Stammlösung unverdünnt		7,5 mg/ml (Janssen, 2014)	
Üblicher pH-Wert	eigene	2,8-4,8 (Ege et al., 2009)	3,92
	Messung		
Osmolarität bzw. Osmolalität		30-40 mOsmol/l (7,5 mg/ml) (Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5% (Janssen, 2014)	
Applikationswege		i.v., s.c., i.m. (Janssen, 2014)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Chemische und physikalische Stabilität einer Verdünnung mit NaCl 0,9% oder G5% für 72 h gegeben (Janssen, 2014). Inkompatibel mit Metamizol.	
Bemerkungen			

Abbildung 11. Mischperfusor aus Metamizol und Piritramid



Linke Spritze: Mischung aus Metamizol (2,5 g) mit Piritramid (45 mg); rechte Spritze: Mischung aus Piritramid (45 mg) mit Metamizol (2,5 g). Visuelle Beobachtung über 168h. Nach 72h ist erstes Kristallwachstum an der Spritzenwand zu erkennen, nach 168h ist diese von Kristallen überzogen.

5. Ergebnisse

5.2.4.6. *Midazolamhydrochlorid*

Stammlösung unverdünnt		1 mg/ml, 5 mg/ml (Roche, 2015)	
Üblicher pH-Wert	eigene Messung	2,9-3,7 (WoltersKluwer, 2015)	3,25
Osmolarität bzw. Osmolalität		385 mOsmol/kg (5 mg/ml) (Trissel, 2013)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5%, G10%, Ringerlösung (Roche, 2015)	
Applikationswege		i.v., i.m., rektal (Roche, 2015)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Verdünnung mit z.B. NaCl 0,9% oder G5% über 24h bei Raumtemperatur bzw. über 3 Tage bei 5 °C physikalisch-chemisch stabil (Roche, 2015). Inkompatibel u.a. mit Dexamethason, Dimenhydrinat, Omeprazol, Pantoprazol, Ranitidin, Clonidin, Furosemid (Trissel, 2013). Darf nicht mit alkalischen Lösungen gemischt werden (Roche, 2015).	
Bemerkungen		Mit steigenden pH-Werten nimmt die Geschwindigkeit die Photodegradation zu (Trissel, 2013).	

Bei den untersuchten Zwei- und Dreifachmischungen mit Midazolam konnten über den Untersuchungszeitraum abgesehen von den leichten Verfärbungen keine Besonderheiten festgestellt werden. In der Literatur ist beschrieben, dass Midazolam ab einem pH > 4,5 ausfällt; in den hier durchgeführten Untersuchungen konnte jedoch trotz des höheren pH-Wertes und bei mehrtägiger Lagerung visuell keine Veränderungen festgestellt werden. Daher wurde zusätzlich bei einer wässrigen Midazolam Lösung (Konzentration 2,72 mg/ml) der pH-Wert schrittweise mit verdünnter Natronlauge angehoben. Bereits ab einem pH von 4,5 kam es zu Ausfällungen. Der optische Vergleich zu einer Lösung aus Metamizol und Midazolam bei pH 6, ist in Abbildung 12 zu sehen.

Abbildung 12. Metamizol und Midazolam (links) und Midazolam in NaCl 0,9% (rechts)

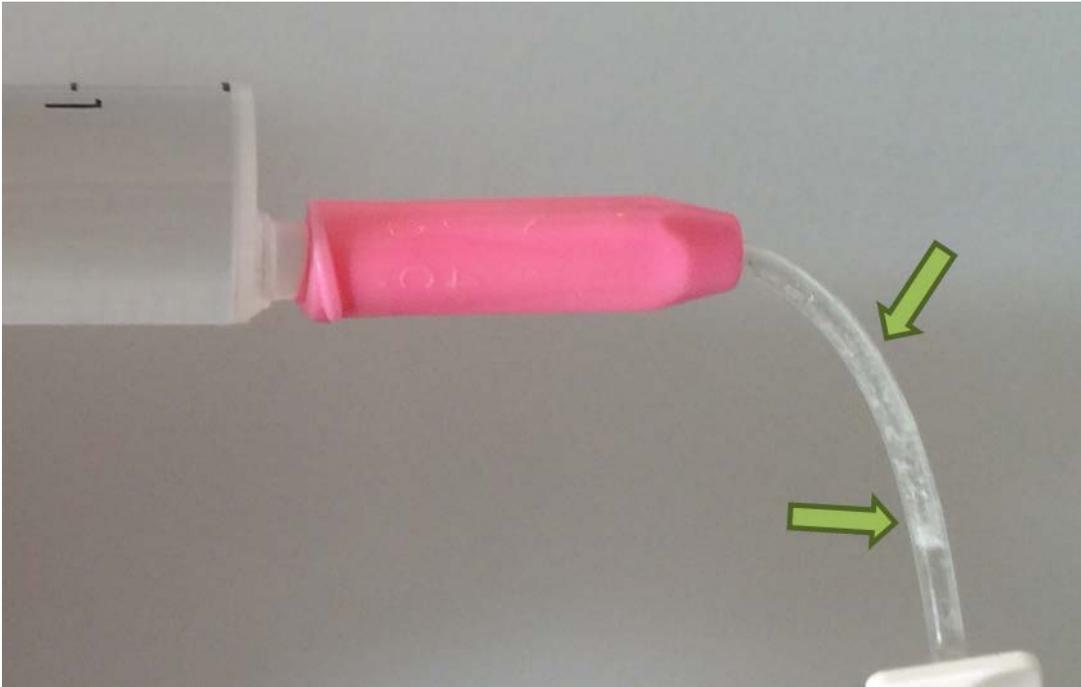


Auch im Stationsalltag konnten während dieses Projektes folgende Mischungen identifiziert werden, bei denen Ausfällungen im Schlauchsystem zu beobachten waren (s. Abbildung 13 und Abbildung 14):

Tabelle 19. problematische Mischungen

Enthaltene Arzneistoffe inkl. Dosis in mg				Endvolumen	
Midazolam HCl 150 mg	Butylscopolamin- bromid 100 mg	Metamizol Natrium 4 g	Morphin HCl 70 mg	ad 50 ml NaCl 0,9 %	s. Abbildung 13
Midazolam HCl 60 mg	Butylscopolamin- bromid 40 mg	Metamizol Natrium 5 g	Hydromorphon HCl 6 mg	ad 50 ml NaCl 0,9 %	
Midazolam HCl 55 mg	Butylscopolamin- bromid 60 mg	Metamizol Natrium 4 g	Buprenorphin 3,5 mg	ad 50 ml NaCl 0,9%	s. Abbildung 14

Abbildung 13. Weiße Ausfällungen im Schlauchsystem



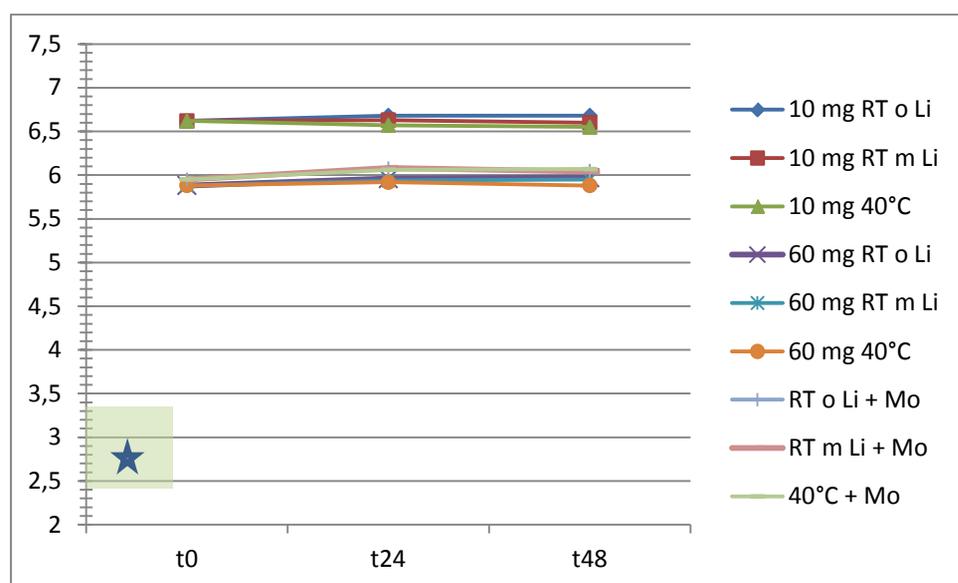
weiße Ausfällungen bei Mischung aus Metamizol, Morphin HCl, Butylscopolamin und Midazolam

Abbildung 14. Kristallwachstum in einer Perfusorleitung



Metamizol, Buprenorphin, Midazolam und Butylscopolamin. Sichtbares Kristallwachstum in einer Perfusorleitung

Abbildung 15. pH-Verlauf bei Proben mit Midazolam



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Midazolam HCl laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Tabelle 20. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin in Mischungen mit Midazolam

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Midazolam	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	89	85
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	89	82
	40°C mit Lichtschutz	100	85	78

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Morphin und Midazolam	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	90	84
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	88	84
	40°C mit Lichtschutz	100	86	81

5. Ergebnisse

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Morphin mit Metamizol und Midazolam	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	98	96
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	98	98
	40°C mit Lichtschutz	100	97	92

Sowohl bei den Zweifach- als auch den Dreifachmischungen mit Midazolam sank die Metamizol-Konzentration bereits zum Untersuchungszeitpunkt t24 unter die Grenze von 90% ab. Die einzige Ausnahme bildete die Kombination aus Metamizol, Morphin und Metamizol bei Raumtemperatur und ohne Lichtschutz; hier lag die Konzentration bei t24 mit 90% noch innerhalb des akzeptierten Bereichs. Nach 48h war jedoch auch bei dieser Mischung der Gehalt unter die 90%-Grenze gefallen.

Morphin wies in allen untersuchten Kombinationen über den gesamten Zeitraum einen ausreichend hohen Gehalt auf.

Abbildung 16. Metamizol-Gehalt in der Zweifachkombination Metamizol – Midazolam

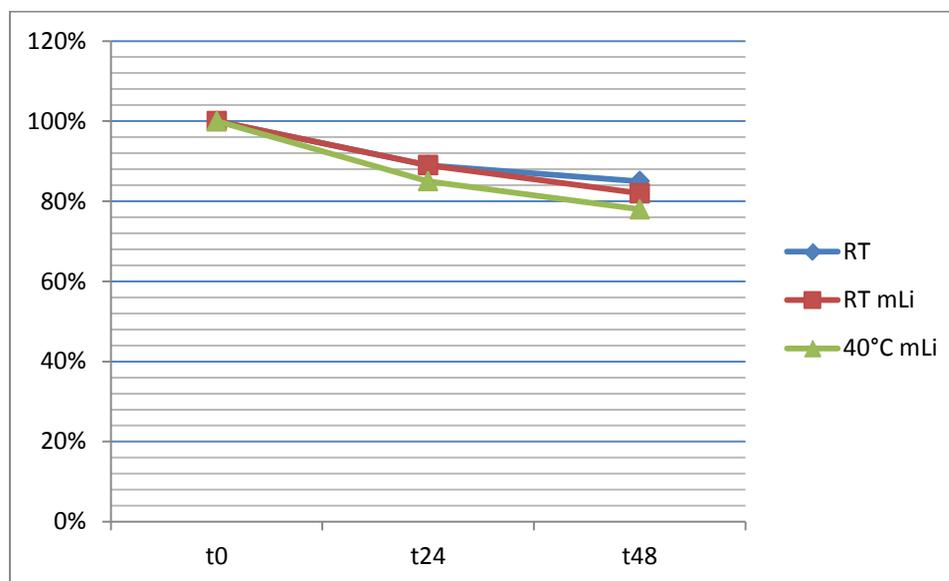


Abbildung 17. Metamizol-Gehalt in der Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Midazolam

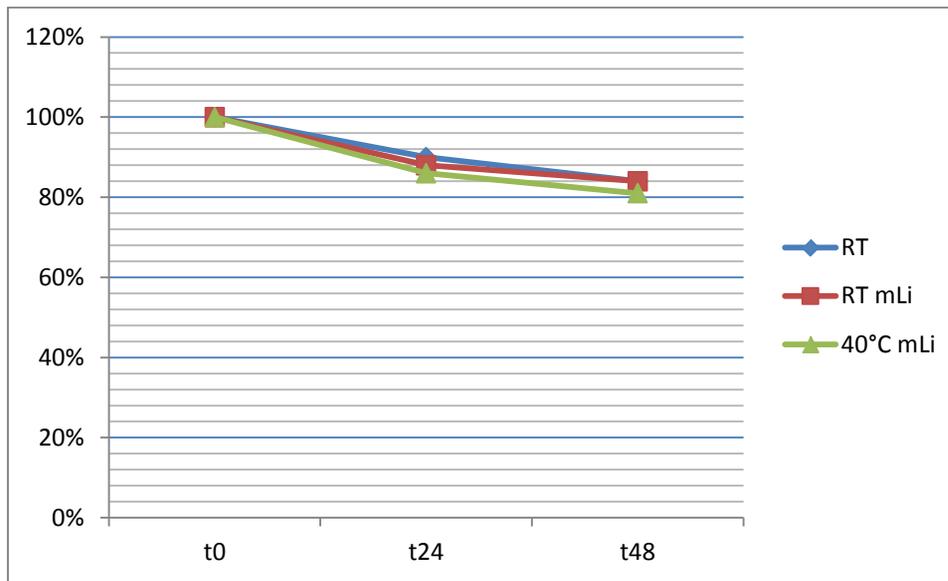
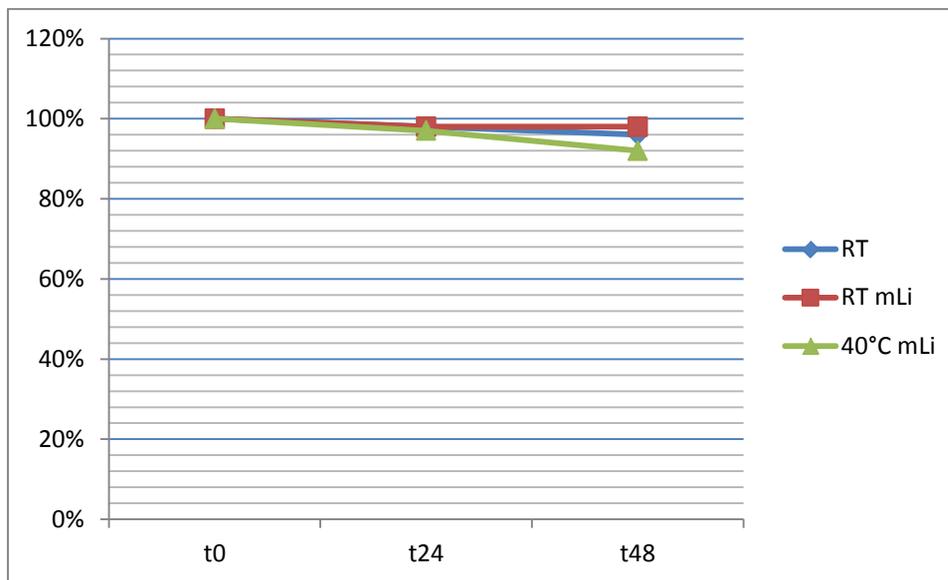


Abbildung 18. Morphin-Gehalt in der Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Midazolam



Midazolam kann in einer geschlossenen und einer offenen Form existieren (s. Abbildung 19). Dieses Gleichgewicht ist vom pH-Wert der Lösung abhängig. Bei der Gehaltsbestimmung der Injektionslösung wird die Referenzsubstanz in Methanol gelöst. Es findet sich ein Peak (geschlossene Form). Bei der Injektionslösung ist der pH-Wert sauer und man findet zwei Peaks (geschlossene und offene Form) (ratiopharm, 2007). Da die Konzentration von Midazolam in den Mischungen mit Metamizol jedoch so gering war, interferierte keiner der beiden Peaks mit der Gehaltsbestimmung von Metamizol (s. Abbildung 8)

5. Ergebnisse

Abbildung 19. Midazolam: Gleichgewicht zwischen offener und geschlossener Ringform

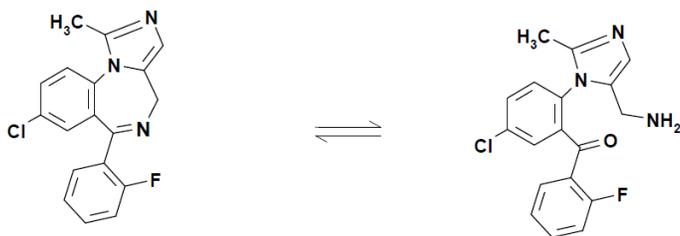


Tabelle 21. pH-Werte und visuelle Prüfung von Metamizol mit Midazolam und Morphin ad 22 ml NaCl 0,9%

Lager- bedingungen	Zeitpunkt	pH			Färbung/Trübung
		Midazolam 10 mg	Midazolam 60 mg	Midazolam 30 mg + Morphin	
Raumtemperatur ohne Lichtschutz	T0	6,62	5,90	5,95	Keine gelbe Färbung
	T24	6,68	5,95	6,08	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,68	6,00	6,05	Leichte gelbe Färbung
	T0	6,62	5,88	5,97	Keine gelbe Färbung
	T24	6,66	5,96	6,10	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,68	5,97	6,05	Leichte gelbe Färbung
Raumtemperatur mit Lichtschutz	T0	6,62	5,90	5,95	
	T24	6,63	5,94	6,08	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,60	5,95	6,04	Leichte gelbe Färbung

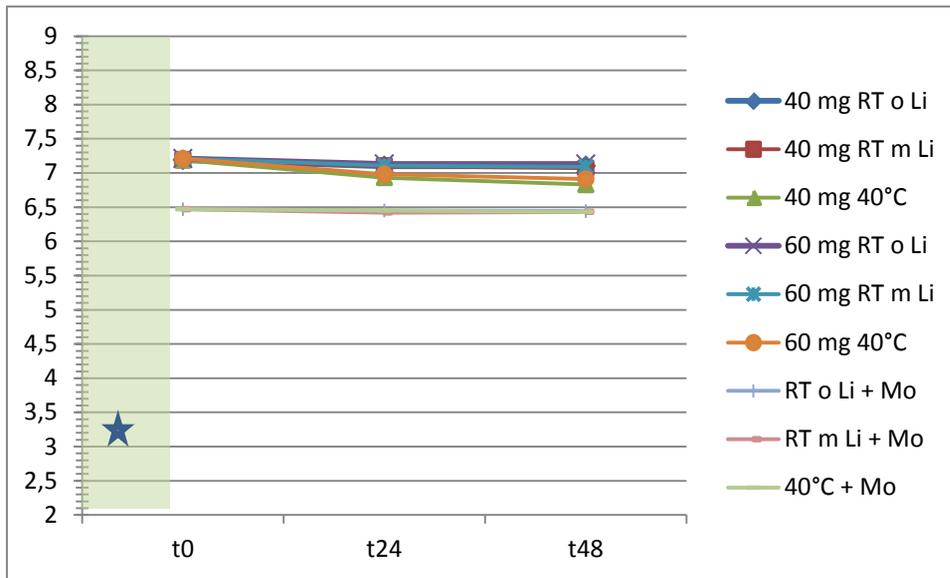
40°C mit Lichtschutz	T0	6,62	5,90	5,95	
	T24	6,57	5,92	6,06	Gelbe Färbung
	T48	6,55	5,88	6,07	Gelbe Färbung

5.2.4.7. *Metoclopramidhydrochlorid*

Stammlösung unverdünnt		5 mg/ml (Abbott, 2014)	
Üblicher pH-Wert	eigene	2,5-6,5 (Trissel, 2013)	3,25
	Messung	stabil 2-9 (WoltersKluwer, 2015)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		280mOsmol/kg (5 mg/ml)(Trissel, 2013)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, Glucose 5% (WoltersKluwer, 2015)	
Applikationswege		i.v., i.m. (Abbott, 2014), s.c. (Reichmann et al., 2012)	
Stabilität		Verdünnungen mit NaCl 0,9% über 21 Tage stabil (WoltersKluwer, 2015).	
Wichtige Inkompatibilitäten/Bemerkungen		Inkompatibel u.a. mit Lorazepam, Furosemid, Pantoprazol (Trissel, 2013).	

5. Ergebnisse

Abbildung 20. pH-Verlauf bei Proben mit Metoclopramid



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Metoclopramid HCl laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Tabelle 22. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin in Mischungen mit MCP

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit MCP	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	79	72
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	85	84
	40°C mit Lichtschutz	100	86	91

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Morphin und MCP	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	83	87
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	85	84
	40°C mit Lichtschutz	100	85	88

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Morphin mit Metamizol und MCP	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	85	87
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	85	88
	40°C mit Lichtschutz	100	73	70

Sowohl der Metamizol-, als auch der Morphin-Gehalt lagen bereits nach 24h unabhängig von den Umgebungsbedingungen unter dem geforderten unteren Grenzwert von 90%. Während für Metamizol die stärkste Abnahme bei der Lagerung ohne Lichtschutz bei Raumtemperatur zu beobachten war, führte die Lagerung bei 40°C zum stärksten Abfall des Morphin-Gehaltes. Der stärkste Abfall war für beide Substanzen innerhalb der ersten 24h zu beobachten. Danach kam

5. Ergebnisse

es zu einem langsameren Abbau, gleichbleibender Konzentration oder sogar zu einem geringfügigen Anstieg.

Abbildung 21. Metamizol-Gehalt in der Zweifachkombination Metamizol – MCP

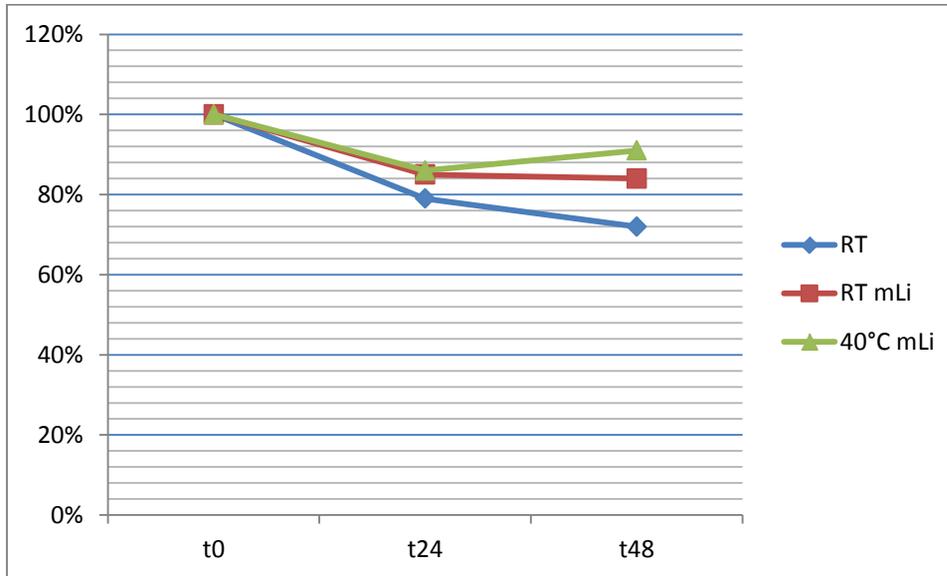


Abbildung 22. Metamizol-Gehalt in der Dreifachkombination Metamizol – Morphin – MCP

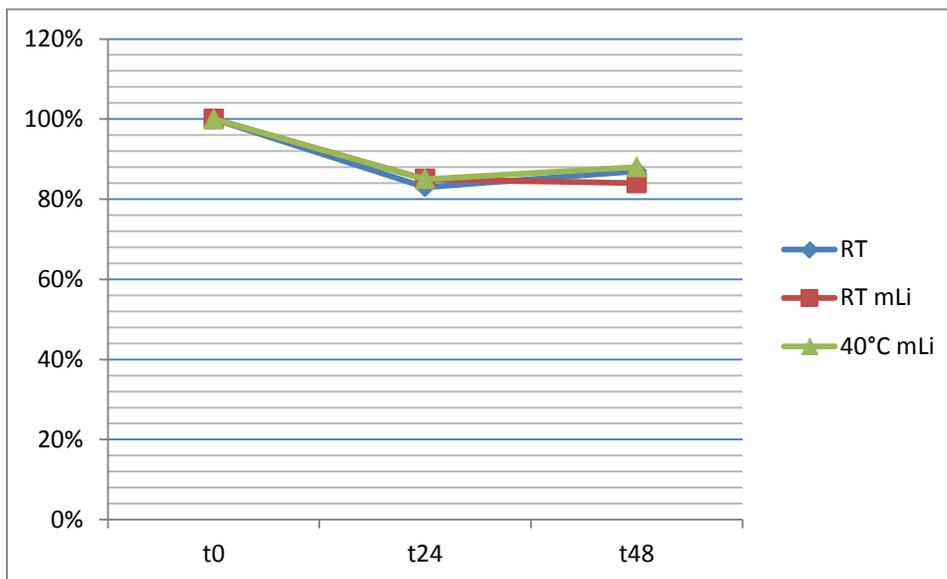
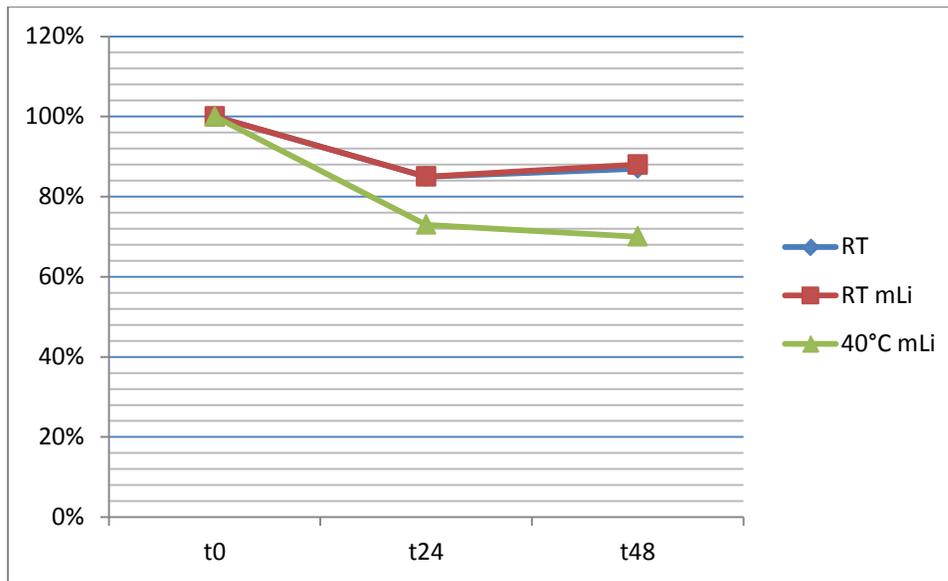


Abbildung 23. Morphin-Gehalt in der Dreifachkombination Morphin – Metamizol – MCP



5. Ergebnisse

Tabelle 23. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, MCP und Morphin ad 22 ml NaCl 0,9%

Lager- bedingungen	Zeitpunkt	pH			Färbung/Trübung
		MCP 40 mg	MCP 60 mg ^a	MCP 60 mg + Morphin	
Probe		MCP 40 mg	MCP 60 mg ^a	MCP 60 mg + Morphin	
Raumtemperatur ohne Lichtschutz	T0	7,20	7,21	6,47	-
	T24	7,09	7,13	6,46	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,10	7,13	6,44	Leichte gelbe Färbung
	T0	7,19	7,21	6,49	-
	T24	7,10	7,13	6,45	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,10	7,15	6,44	Leichte gelbe Färbung
Raumtemperatur mit Lichtschutz	T0	7,20	7,21	6,47	
	T24	7,10	7,11	6,42	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,07	7,09	6,43	Leichte gelbe Färbung
40°C mit Lichtschutz	T0	7,20	7,21	6,47	
	T24	6,93	6,98	6,45	Gelbe Färbung
	T48	6,83	6,91	6,43	Leichte gelbe Färbung

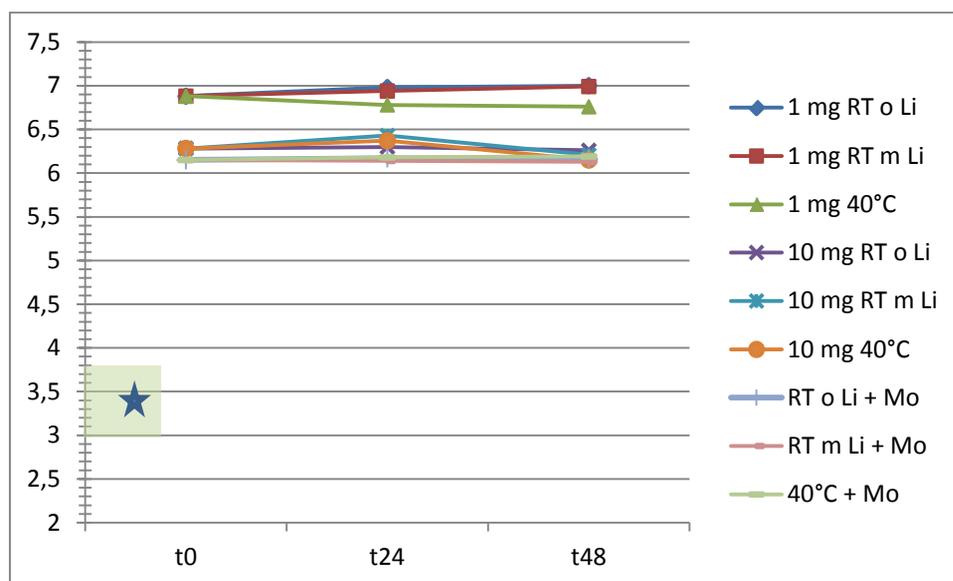
^adurch Endvolumen von 22 ml kein Zusatz von NaCl 0,9% notwendig

5.2.4.8. *Haloperidol*

Stammlösung unverdünnt		5 mg/ml (Janssen, 2013)	
Üblicher pH-Wert	eigene Messung	3,0-4,0 (ratiopharm, 2010)	3,4
Osmolarität			
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, Glucose 5% (WoltersKluwer, 2015)	
Applikationswege		i.m. (Janssen, 2013) s.c. (Hardy et al., 2010)	
Stabilität		Widersprüchliche Daten zur Lagerung in NaCl 0,9%. Geringere Konzentrationen (0,1-1mg/ml) über 7 Tage visuell kompatibel; bei höheren Konzentrationen (2-3 mg/ml) Bildung eines Präzipitates innerhalb von 30-60 min. Präzipitatbildung bereits ab Konzentrationen von 1 mg/ml beobachtet (Trissel, 2013).	
Wichtige Inkompatibilitäten/Bemerkungen		Inkompatibel mit u.a. Diphenhydramin (Trissel, 2013). Mögliche Inkompatibilität mit Hydromorphon, Morphinsulfat und Butylscopolaminbromid (Trissel, 2013).	

5. Ergebnisse

Abbildung 24. pH-Verlauf bei Proben mit Haloperidol



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Haloperidol laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Tabelle 24. Gehaltsbestimmung Metamizol und Morphin in Mischungen mit Haloperidol

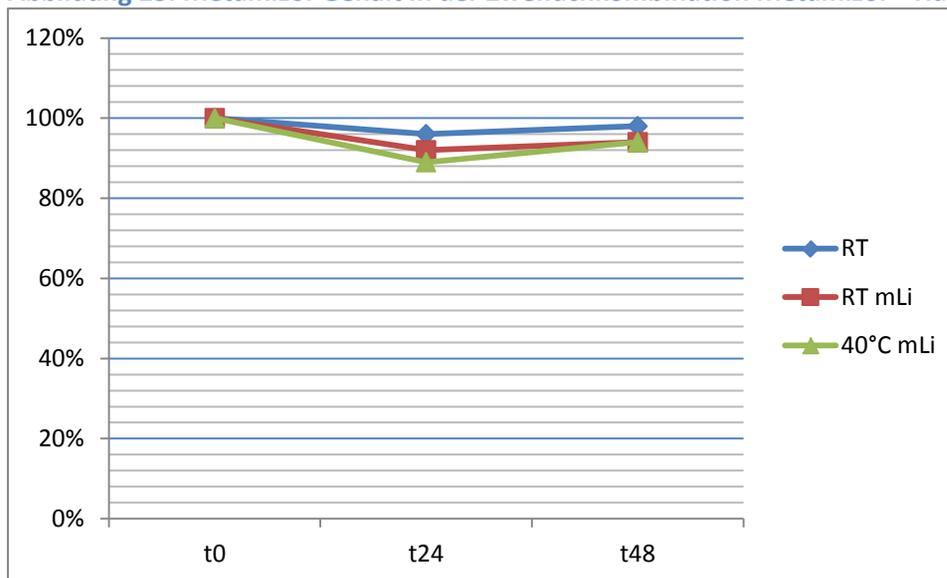
Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Haloperidol	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	96	98
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	92	94
	40°C mit Lichtschutz	100	89	94

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Morphin und Haloperidol	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	90	94
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	91	98
	40°C mit Lichtschutz	100	94	90

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Morphin mit Metamizol und Haloperidol	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	100	84
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	100	83
	40°C mit Lichtschutz	100	94	68

In der Mischung mit Haloperidol war Metamizol stabil. Lediglich bei 40°C lag der Gehalt nach 24h geringfügig unter der 90% Grenze. Nach 48h war allerdings wieder ein Anstieg zu verzeichnen. Während die Morphin-Konzentration in den ersten 24h relativ konstant blieb, kam es bei allen drei Lagerbedingungen am zweiten Tag zu einem Abfall der Konzentration unter 90%. Am deutlichsten war der Abfall für die Lagerung bei 40°C.

Abbildung 25. Metamizol-Gehalt in der Zweifachkombination Metamizol – Haloperidol



5. Ergebnisse

Abbildung 26. Metamizol-Gehalt in der Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Haloperidol

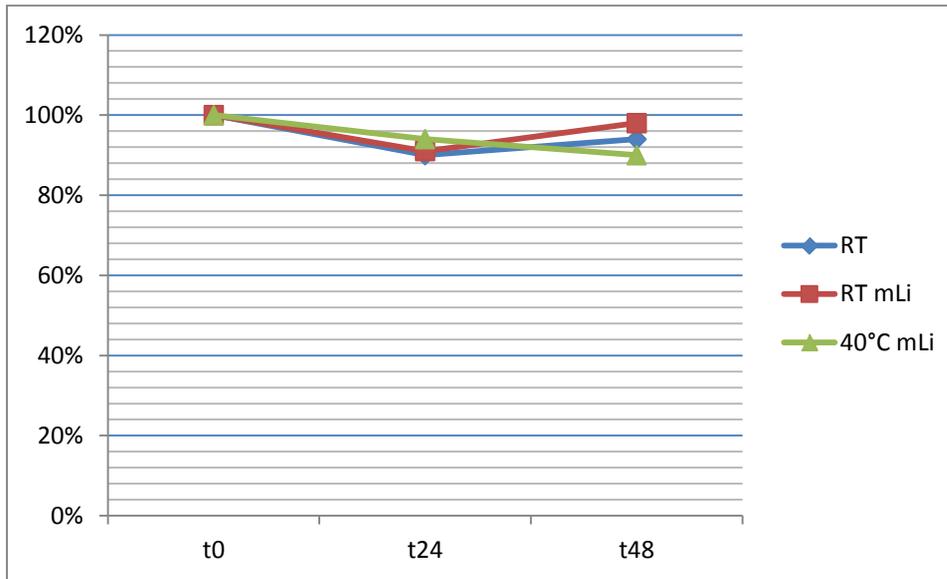


Abbildung 27. Morphin-Gehalt in der Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Haloperidol

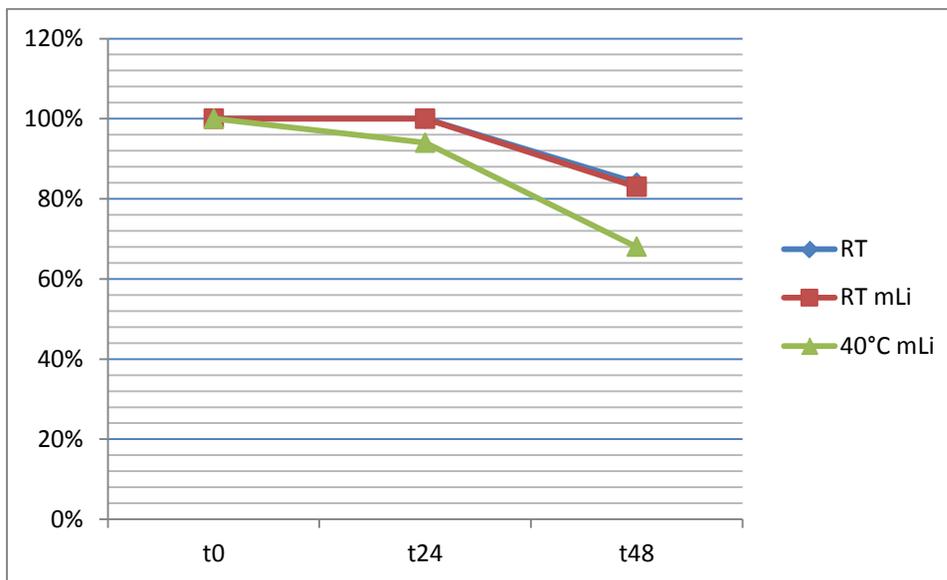


Tabelle 25. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Haloperidol und Morphin ad 22 ml NaCl 0,9%

Lager- bedingungen	Zeitpunkt	pH			Färbung/Trübung
		Haloperidol 1 mg	Haloperidol 10 mg	Haloperidol 10 mg + Morphin	
Raumtemperatur ohne Lichtschutz	T0	6,88	6,28	6,16	-
	T24	6,98	6,30	6,20	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,00	6,31	6,15	Leichte gelbe Färbung
	T0	6,91	6,28	6,15	-
	T24	7,00	6,27	6,17	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,07	6,26	6,16	Leichte gelbe Färbung
Raumtemperatur mit Lichtschutz	T0	6,88	6,28	6,16	
	T24	6,94	6,43	6,14	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,99	6,21	6,13	Leichte gelbe Färbung
40°C mit Lichtschutz	T0	6,88	6,28	6,16	
	T24	6,78	6,37	6,18	Gelbe Färbung
	T48	6,76	6,15	6,19	Leichte gelbe Färbung

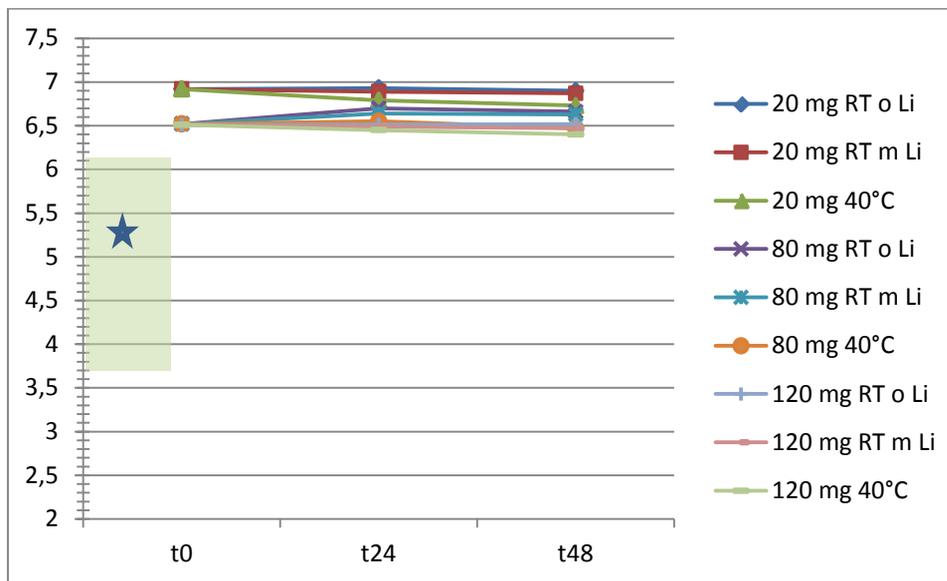
5.2.4.9. *Butylscopolaminbromid*

Stammlösung unverdünnt	20 mg/ml (Boehringer-Ingelheim, 2014)
------------------------	---------------------------------------

5. Ergebnisse

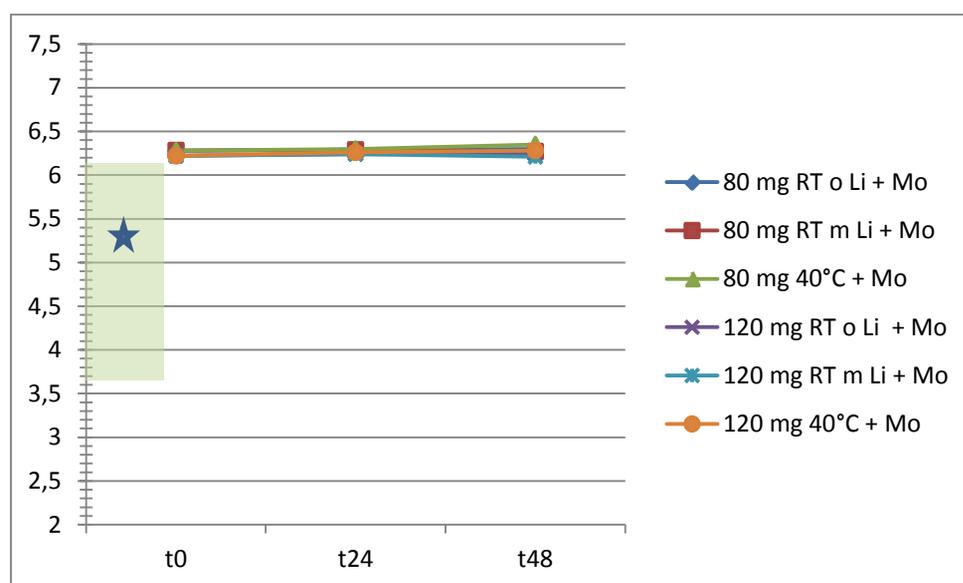
Üblicher pH-Wert	eigene Messung	4,7-6,1 (WoltersKluwer, 2015); Herstellerangabe: 3,7-5,5 (ratiopharm, 2010)	5,3
Osmolalität bzw. Osmolarität	240-340 mOsmol/kg (ratiopharm, 2010)		
Geeignete Trägerlösungen			
Applikationswege	i.m., s.c., i.v. (Boehringer-Ingelheim, 2014)		
Stabilität			
Wichtige Inkompatibilitäten/Bemerkungen	In Abhängigkeit vom pH-Wert erfolgt der Abbau eher durch Hydrolyse (< pH 3), oder Hydrolyse und Inversion (> pH 3).		

Abbildung 28. pH-Verlauf bei Proben mit Butylscopolaminbromid (ohne Morphin)



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Butylscopolaminbromid laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Abbildung 29. pH-Verlauf bei Proben mit Butylscopolamin mit Morphin



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Butylscopolaminbromid laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Tabelle 26. Gehaltsbestimmung von Metamizol und Morphin in Mischungen mit Butylscopolamin

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Butylscopolamin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	96	102
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	97	94
	40°C mit Lichtschutz	100	97	96

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Morphin und Butylscopolamin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	96	98
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	97	100
	40°C mit Lichtschutz	100	98	99

5. Ergebnisse

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Morphin mit Metamizol und Butylscopolamin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	100	77
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	99	78
	40°C mit Lichtschutz	100	97	72

Metamizol wies in allen Mischungen mit Butylscopolamin über den gesamten Untersuchungszeitraum eine ausreichend hohe Konzentration auf. Morphin hingegen zeigte nur in den ersten 24h eine ausreichende Stabilität; am zweiten Tag sank die Konzentration für jede Lagerbedingung unter 80%.

Abbildung 30. Metamizol-Gehalt in der Zweifachkombination Metamizol – Butylscopolamin

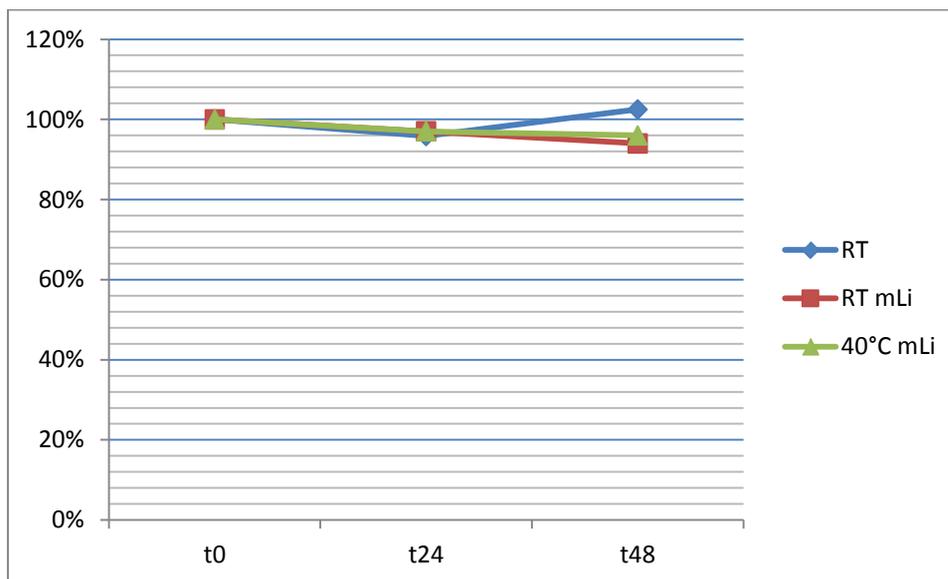


Abbildung 31. Metamizol-Gehalt in der Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Butylscopolamin

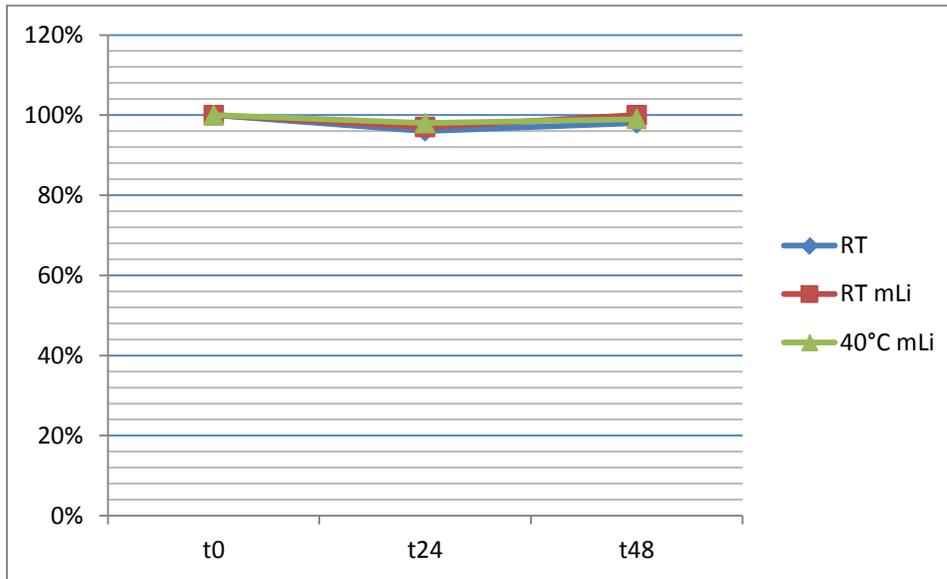
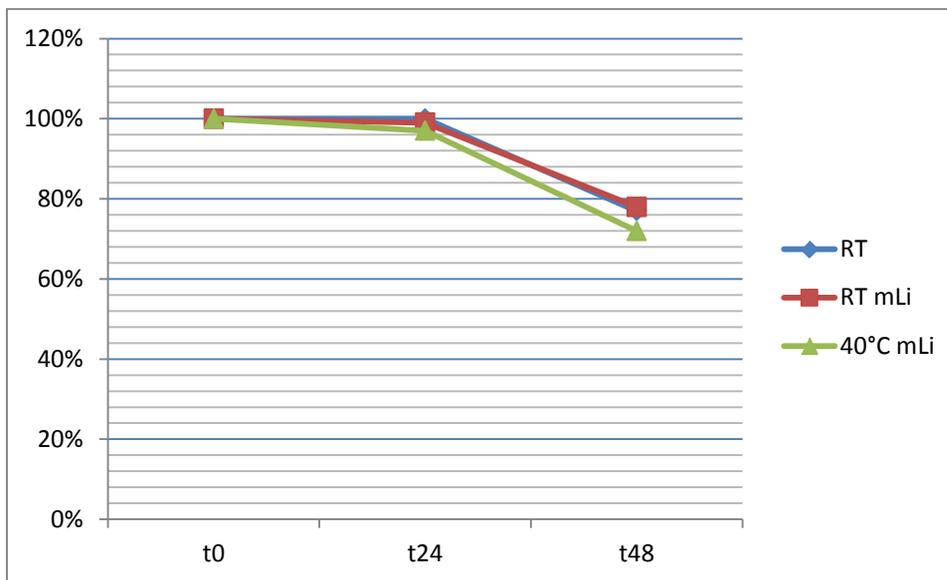


Abbildung 32. Morphin-Gehalt in der Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Butylscopolamin



5. Ergebnisse

Tabelle 27. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Butylscopolamin und Morphin ad 22 ml NaCl 0,9%

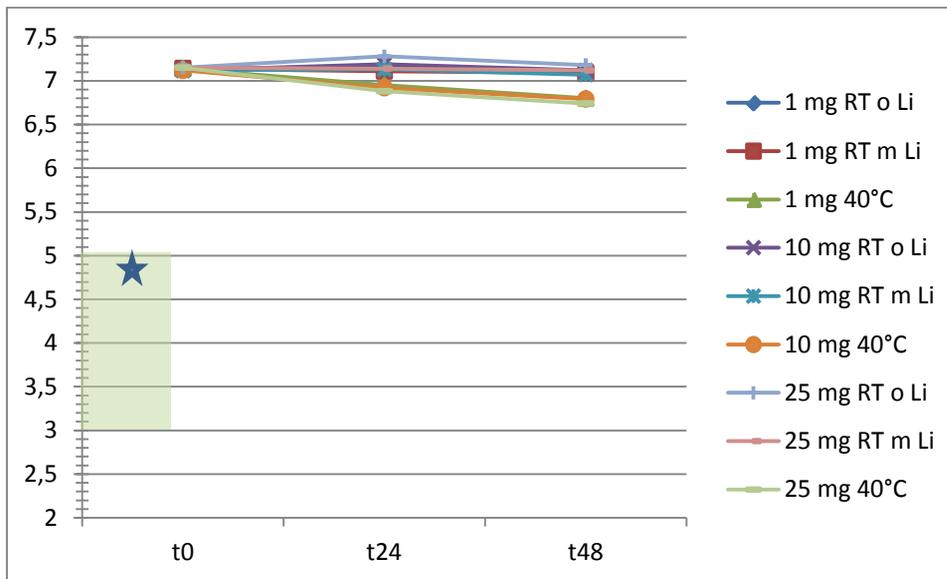
Lager- bedingungen	Zeitpunkt	pH					Färbung/Trübung
		Bscopol 20 mg	Bscopol 80 mg	Bscopol 120 mg	Bscopol 80 mg + Morphin	Bscopol 120 mg + Morphin	
Probe		Bscopol 20 mg	Bscopol 80 mg	Bscopol 120 mg	Bscopol 80 mg + Morphin	Bscopol 120 mg + Morphin	
Raumtemperatur ohne Lichtschutz	T0	6,92	6,50	6,51	6,28	6,22	-
	T24	6,93	6,74	6,51	6,29	6,26	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,90	6,66	6,52	6,30	6,24	Leichte gelbe Färbung
	T0	6,94	6,52	6,54	6,29	6,22	-
	T24	7,00	6,70	6,51	6,34	6,24	Leichte gelbe Färbung
	T48	6,91	6,66	6,51	6,28	6,24	Leichte gelbe Färbung
Raumtemperatur mit Lichtschutz	T0	6,92	6,50	6,51	6,28	6,22	Leichte gelbe Färbung Fragliche
	T24	6,89	6,64	6,49	6,29	6,24	Gasentwicklung bei niedriger Konzentration
	T48	6,87	6,63	6,47	6,27	6,21	nach 24h (vermehrt Luftbläschen an
40°C mit Lichtschutz	T0	6,92	6,50	6,51	6,28	6,22	
	T24	6,79	6,55	6,45	6,30	6,26	Gelbe Färbung
	T48	6,73	6,47	6,40	6,35	6,28	Leichte gelbe Färbung

5.2.4.10. *Levomepromazinhydrochlorid*

Stammlösung unverdünnt		25 mg/ml (Desitin, 2014)	
Üblicher pH-Wert	eigene Messung	3,0-5,0 (WoltersKluwer, 2015)	4,81
Osmolarität		257 mOsmol/l (25 mg/ml) (Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9% (Desitin, 2014)	
Applikationswege		i.m., i.v. nach Verdünnung (Desitin, 2014)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Inkompatibel mit alkalischen Lösungen (z.B. Pantoprazol, Furosemid) (Trissel, 2013). Inkompatibel u.a. mit Ranitidin (Trissel, 2013).	
Bemerkungen		Die Ampullen enthalten neben dem Wirkstoff Acetylcystein, Ascorbinsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (Desitin, 2014). Bei Lichtexposition kann sich eine rosa oder gelbliche Verfärbung entwickeln. Betroffenen Lösungen sollten nicht mehr verwendet werden (Trissel, 2013). Laut dem Hersteller sollen subkutane, paravenöse und intraarterielle Injektionen vermieden werden, da Gewebsschäden bis zum Totalverlust der betreffenden Extremität eintreten können (Desitin, 2014). Parenterale Gabe kann zu einer Hypotonie führen. Nach i.m.-Gabe kann diese nach 10-20 min auftreten und gelegentlich bis zu 12 h anhalten (Desitin, 2014).	

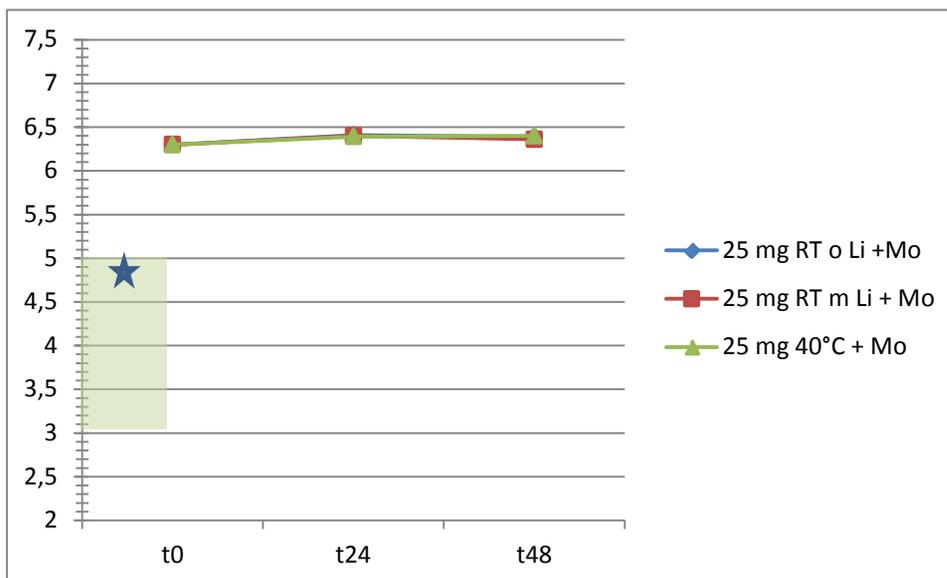
5. Ergebnisse

Abbildung 33. pH-Verlauf Proben mit Levomepromazin (ohne Morphin)



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Levomepromazin HCl laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Abbildung 34. pH-Verlauf Proben mit Levomepromazin (mit Morphin)



Die grüne Fläche markiert den stabilen Bereich von Levomepromazin HCl laut (WoltersKluwer, 2015), der blaue Stern die eigene pH-Bestimmung des verwendeten Handelspräparates.

Tabelle 28. Gehaltsbestimmung Metamizol und Morphin in Mischungen mit Levomepromazin

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Levomepromazin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	74	105
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	70	103
	40°C mit Lichtschutz	100	62	69

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Metamizol mit Morphin und Levomepromazin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	69	112
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	67	76
	40°C mit Lichtschutz	100	61	73

Kombination	Lagerung	Arzneistoffkonzentration in %		
		T0	T24	T48
Morphin mit Metamizol und Levomepromazin	Raumtemperatur ohne Lichtschutz	100	101	95
	Raumtemperatur mit Lichtschutz	100	103	90
	40°C mit Lichtschutz	100	100	91

In den Kombinationen von Metamizol mit Levomepromazin kam es anfänglich zu einem teilweise erheblichen Konzentrationsverlust auf unter 80%, teilweise sogar unter 70%. Am zweiten Tag der Lagerung war allerdings für alle Proben ein erneutes Ansteigen der Metamizol-Konzentration zu beobachten, die besonders ausgeprägt für die bei Raumtemperatur gelagerten Proben war.

5. Ergebnisse

Die Morphin-Konzentration war am ersten Tag relativ konstant, fiel dann jedoch bis t48 ab. Sie lag in allen Proben zwischen 90 und 110%.

Abbildung 35. Metamizol-Gehalt in der Zweifachkombination Metamizol – Levomepromazin

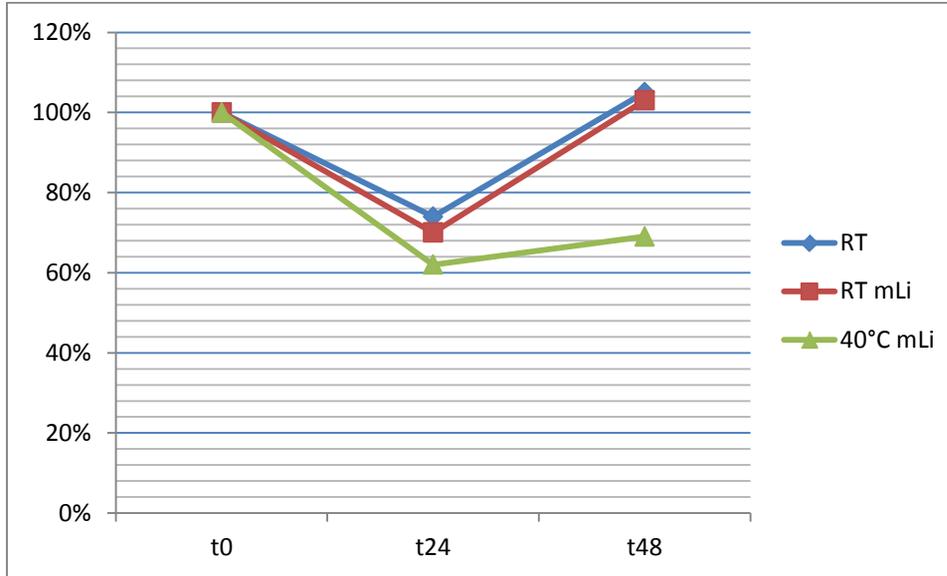


Abbildung 36. Metamizol-Gehalt in der Dreifachkombination Metamizol – Morphin – Levomepromazin

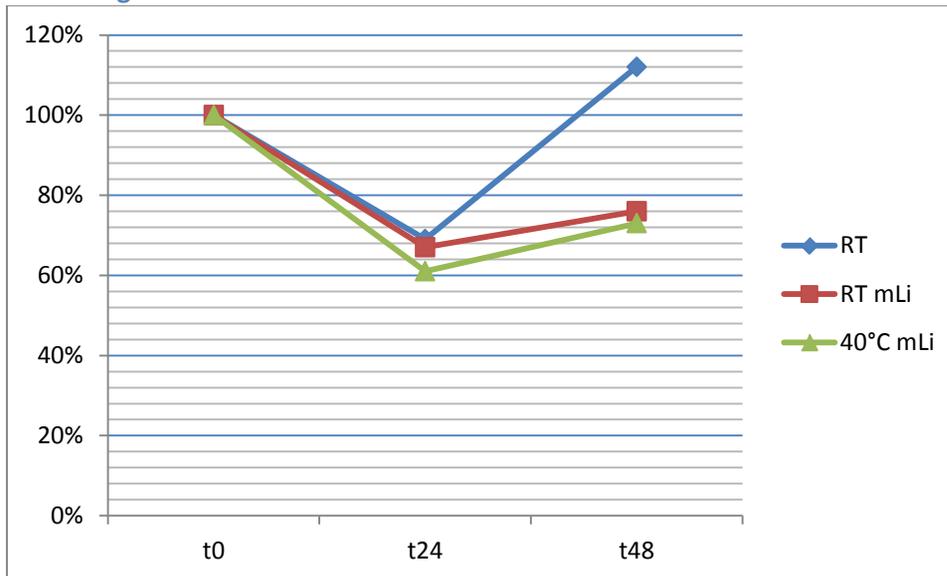


Abbildung 37. Morphin-Gehalt in der Dreifachkombination Morphin – Metamizol – Levomepromazin

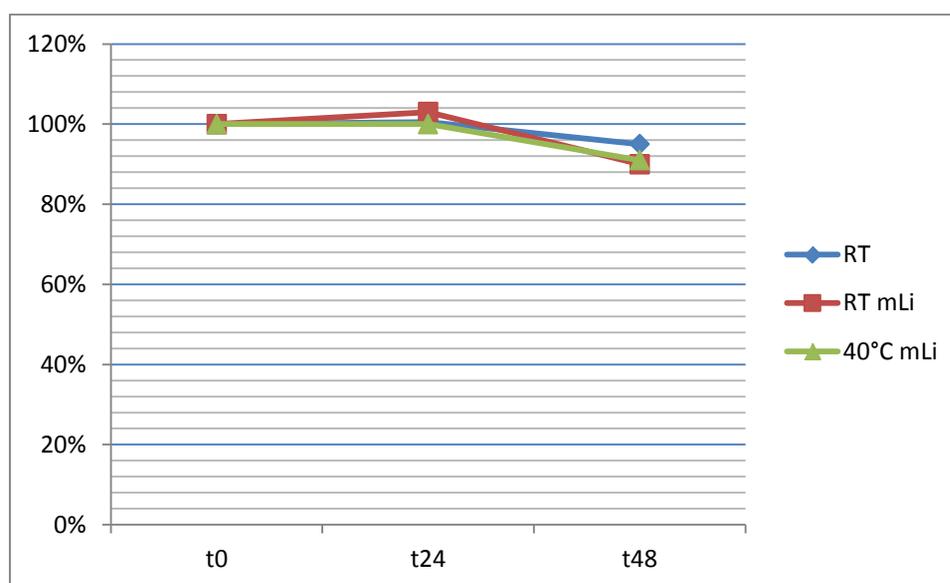


Tabelle 29. pH-Wert und visuelle Prüfung Metamizol, Levomepromazin und Morphin ad 22 ml NaCl 0,9%

Lager- bedingungen	Zeitpunkt	pH				Färbung/ Trübung
		Levome- promazin 1 mg	Levome- promazin 10 mg	Levome- promazin 25 mg	Levome- promazin 25 mg + Morphin	
Raumtemperatur ohne Lichtschutz	T0	7,14	7,09	7,14	6,30	-
	T24	7,16	7,19	7,28	6,41	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,10	7,05	7,18	6,39	Leichte gelbe Färbung
	T0	7,18	7,12	7,15	6,30	-
	T24	7,18	7,23	7,31	6,46	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,14	7,12	7,19	6,38	Leichte gelbe Färbung

5. Ergebnisse

Raumtemperatur mit Lichtschutz	T0	7,14	7,09	7,14	6,30	
	T24	7,11	7,13	7,14	6,40	Leichte gelbe Färbung
	T48	7,09	7,07	7,12	6,36	Leichte gelbe Färbung
40°C mit Lichtschutz	T0	7,14	7,09	7,14	6,30	
	T24	6,95	6,92	6,88	6,39	Gelbe Färbung
	T48	6,80	6,79	6,74	6,40	Gelbe Färbung

5.3. Datenbank

Die Datenbank wurde mit den Ergebnissen aus Literaturrecherche und Laboruntersuchungen erstellt. Sie besteht aus einem internen und einem externen Teil. Der externe Teil ist als Informationsplattform für Fachpersonal mit palliativmedizinischem Schwerpunkt gedacht. Er beinhaltet sowohl allgemeine Informationen über Mischinfusionen als auch Informationen zu einzelnen Arzneistoffen und Arzneistoffmischungen. Der interne Teil der Datenbank dient zur Erfassung, Verwaltung und Evaluation der Daten. Für ihn ist eine spezielle Zugangsberechtigung notwendig. Neben allgemeinen Funktionen zur Dateneingabe und Verwaltung ermöglicht der interne Teil auch die Evaluation vorhandener Daten. Hierdurch können gezielt Mischungen verglichen und Kompatibilitätsprobleme identifiziert werden.

Allgemeine Informationen zu Mischinfusionen sind für alle Besucher der Seite freizugänglich (s. Abbildung 38).

Abbildung 38. frei zugängliche Informationen auf www.pall-iv.de

The screenshot shows the website interface for 'KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN' and 'KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN'. The page title is 'Hintergrund'. The main content area contains a paragraph about incompatibility in infusions. On the left, there is a navigation menu with links like 'HOME', 'MEDIKAMENTEN-KOMBINATION MELDEN', and 'HINTERGRUND'. Below the menu is a registration form with fields for 'Benutzername' and 'Passwort'.

Aktuelle Seite: [Home](#) ▶ [Empfehlungen zum Umgang mit Mischinfusionen](#) ▶ [Hintergrund](#)

[HOME](#)
[MEDIKAMENTEN-KOMBINATION MELDEN](#)
[MEDIKAMENTEN-KOMBINATION SUCHEN](#)
[MEDIKAMENTEN-MONOGRAFIEN](#)
[QUELLENANGABEN](#)
[ALLE KOMBINATIONEN SUCHEN](#)

[EMPFEHLUNGEN ZUM UMGANG MIT MISCHINFUSIONEN](#)
[BEWERTUNG](#)
[HINTERGRUND](#)
[HINWEISE ZUR RECHERCHE UND DATENEINGABE](#)
[WEITERFÜHRENDE LITERATUR](#)
[WIE KOMBINIEREN](#)

ANMELDUNG ODER REGISTRIERUNG

Benutzername
Passwort

Hintergrund

Zugriffe:
79

Hintergrund

Eine Inkompatibilität – also einer Unverträglichkeit zwischen zwei oder mehr Komponenten des Gemischs – kann zu einer potentiellen Gefährdung des Patienten durch die Injektion von Mikrokristallen bzw. Präzipitaten oder schädlichen Reaktionsprodukten führen. Außerdem kann es zu einer Wirkminderung bzw. sogar zu einem vollständigen Wirkungsverlust der verwendeten Arzneistoffe kommen. Mögliche Folgen sind Komplikationen durch Partikel, eine schwierige Symptomkontrolle, unnötig hohe Volumina und höhere Kosten. Es gibt sowohl chemische, als auch physikalische Inkompatibilitäten. Beteiligte Komponenten können alle Stoffe und Substanzen sein, die im Verlauf der Infusion miteinander in Kontakt kommen. Neben den eigentlichen Arzneistoffen können demnach auch Hilfsstoffe, Trägerlösung, aber auch das Pumpen- und Schlauchmaterial an Inkompatibilitäten beteiligt sein. Äußere Faktoren wie Licht, Temperatur, Sauerstoff und Kontaktzeit können ebenfalls eine Rolle spielen.

Wann es zu Inkompatibilitäten kommt, ist oftmals schwer vorherzusagen. Wichtige Faktoren sind die chemischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen. So können große pH-Unterschiede, schlechte Wasserlöslichkeit oder bestimmte Gegenionen wichtige Anhaltspunkte für eine zu erwartende Inkompatibilität geben.

Um Informationen zu einzelnen Arzneistoffen und Arzneistoffkombinationen zu erhalten und Mischungen melden zu können, ist eine Registrierung erforderlich. Diese soll helfen, Informationen zu den Nutzern zu sammeln, die es zum einen ermöglichen, das Angebot noch spezifischer auf die Bedürfnisse der User auszurichten. Zum anderen soll so allerdings auch die Grundlage dafür geschaffen werden, um in Zukunft gezielt finanzielle Mittel zur Weiterführung und Weiterentwicklung der Website beantragen zu können. Bei der Registrierung werden daher Daten zum Beruf und Tätigkeitsbereich erfasst. Die Registrierung und die Nutzung der Website sind kostenlos.

5.3.1. Arzneistoffmonographien

In dieser ersten Fassung der Website wurden kurze Monographien für 34 Arzneistoffe erstellt.

In Abbildung 39 ist beispielhaft die Monographie von Furosemid dargestellt. Alle Informationen der Monographien sind mit Quellen hinterlegt, zudem sind Anwendungen außerhalb der Zulassung (Off-Label Use) gekennzeichnet (+). Hierdurch soll ein Bewusstsein für Anwendungsbereiche der einzelnen Substanzen geschaffen werden, die vielleicht zur gängigen Praxis zählen, jedoch nur auf einer begrenzten wissenschaftlichen Datenlage basieren und besonderer Sorgfalt bedürfen. Im hier demonstrierten Beispiel wäre es die Indikation „maligner Aszites“ sowie die subkutane Applikation.

Die Arzneistoff-Monographien sollen neben den allgemeinen Informationen außerdem auf riskante Kombinationen hinweisen, die möglicherweise nicht als explizierter Eintrag bei den Medikamenten-Kombinationen erscheinen. Im hier genannten Beispiel sind das Medikamente mit saurem pH-Wert, d.h. der überwiegende Anteil der in der Palliativmedizin eingesetzten Substanzen.

Für die Arzneistoffe, die im Rahmen dieser Arbeit genauer untersucht wurden, sind neben der Monographie die unter „Kompatibilitätsdaten“ erwähnten Kompatibilitätstabellen zu finden. Diese können bei Bedarf auch ausgedruckt werden um hierdurch auch unabhängig vom Computer einen Zugriff zu den Informationen zu haben. Diese Kompatibilitätstabellen werden fortlaufend aktualisiert und um neue Daten ergänzt.

Die Monographien der in Tabelle 14 aufgeführten Substanzen sind im Anhang ab S. 125 zu finden. Diese Anzahl weicht von der ursprünglich geplanten ab, da bei der Literaturrecherche verschiedene Substanzen identifiziert wurden, die als potentiell relevant für die Palliativversorgung eingestuft wurden, z.B. weitere Opioide wie Hydromorphon oder Buprenorphin, Antiepileptika und Furosemid.

Abbildung 39. Furosemidmonographie in der Kompatibilitätsdatenbank

[MEDIKAMENTEN-KOMBINATION ANLEGEN](#)

[MEDIKAMENTEN-KOMBINATION MELDEN](#)

[MEDIKAMENTEN-KOMBINATION SUCHE](#)

[MEDIKAMENTEN-MONOGRAFIEN](#)

[QUELLENANGABEN](#)

[STAMMDATEN BEARBEITEN](#)

[ALLE KOMBINATIONEN SUCHE](#)

[ART DER PUMPE BEARBEITEN](#)

[GESAMTVOLUMEN BEARBEITEN](#)

[MEDIKAMENTE ANLEGEN](#)

[MEDIKAMENTE BEARBEITEN](#)

[TRÄGERLÖSUNG BEARBEITEN](#)

[QUELLEN BEARBEITEN](#)

[QUELLEN EINGEBEN](#)

[EMPFEHLUNGEN ZUM UMGANG MIT MISCHINFUSIONEN](#)

[BEWERTUNG](#)

[HINTERGRUND](#)

[HINWEISE ZUR RECHERCHE UND DATENEINGABE](#)

[WEITERFÜHRENDE LITERATUR](#)

[WIE KOMBINIEREN](#)

Medikamenten-Monografien

Zugriffe: 127

Medikament suchen:

Furosemid

Handelspräparate (Beispiele):
Lasix

Indikationen in der Palliativmedizin:
Ödeme, arterielle Hypertonie, † maligner Aszites mit portaler Hypertonie und Hyperaldosteronismus (in Kombination mit Spironolacton).[54]

Anwendung:
Übliche Dosis: 40 mg, wenn nötig ind 40 mg auf max. 160 mg erhöhen.[54]
Applikationswege: i.v., i.m.[84], †s.c.[86-88]

Stammlösung unverdünnt:
11 mg/ml [85]

pH-Wert:
8-9,3[52]

Osmolarität:
287 mOsmol/kg[52]

geeignete Trägerlösungen:
NaCl 0,9%[85]

Kompatibilität und Stabilität:
Bekannte Inkompatibilitäten: Aufgrund des alkalischen pH-Wertes ist von einer Inkompatibilität mit den meisten, in der Palliativmedizin verwendeten Arzneistoffen auszugehen – nicht mischen!

Hallo Frau Remi

5.3.2. Kompatibilitätsdaten

Neben den Kompatibilitätstabellen, die bei den jeweiligen Arzneistoffmonographien hinterlegt sind, wurden auf Basis der bei der Literaturrecherche ermittelten Kompatibilitätsdaten 180 Datensätze zur Kompatibilität verschiedener Arzneistoff-mischungen erstellt. Diese Daten können ebenso wie die im klinischen Alltag gemachten und gemeldeten Beobachtungen über eine Datenbankrecherche abgefragt werden.

Für die Palliativstation des Klinikums der Universität München wurde ein neuer Infusionsbogen entwickelt (s. Anhang 4, S.140), der neben den angeordneten Substanzen und Dosierungen u.a. Angaben zu regelmäßigen visuellen Kontrollen der Infusionslösung vom Zeitpunkt des Mischens

bis zum Infusionsende enthält. Die verwendeten Mischungen werden, soweit alle Kontrollen erfolgt und auf dem Bogen protokolliert sind, jeden Werktag in die Datenbank übertragen. Für externe User kann direkt in der Datenbank über den Menüpunkt „Medikamenten-Kombination Melden“ eine Mischung an die Datenbank geschickt werden (s. Anhang 5, S. 141). Diese wird dann vom Datenbank-Administrator geprüft und in der Datenbank angelegt.

Die über die Literaturrecherche und die Dokumentation der klinischen Praxis erfassten Arzneistoffkombinationen können dann in einer Datenbankrecherche abgefragt werden. Es ist die gezielte Suche nach spezifischen Mischungen mit bis zu sechs Komponenten möglich (s. Abbildung 40).

Abbildung 40. Suchmaske Arzneistoffmischungen

Angezeigt werden alle Kombinationen, die mindestens die angegebenen Arzneistoffe enthalten. In Zukunft sollen die Treffer mit der besten Übereinstimmung zuerst angezeigt werden.

Beim Eingeben identischer Mischungen werden vorhandene Datensätze zusammengefasst. Gleichzeitig erhöht sich der Zähler „Erfahrungsberichte“ um jeweils eine Einheit (s. Abbildung 41).

5. Ergebnisse

Externen Usern werden beim Abruf von Arzneistoffmischungen nur bestimmte Felder angezeigt, die für den Alltagsgebrauch relevant erscheinen (s. Abbildung 41). Im Gegensatz hierzu werden im internen Bereich sämtliche Felder angezeigt, die sich auch in der Erfassungsmaske finden, z.B. Informationen zum Applikationsweg oder Ergebnisse visueller Kontrollen zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Dies ermöglicht eine spätere Auswertung nach verschiedensten Parametern.

Abbildung 41. Ergebnisanzeige Datenbankrecherche

Medikament1	Medikament2	Medikament3	Medikament4	Medikament5	Medikament6	Trägerlösung	Dauer	Erfahrungsberichte	Bemerkungen	Quelle	Kompatibel
Midazolam 1,1 mg/ml	Buprenorphin 0,06 mg/ml	Metamizol-Natrium 80 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,2 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,2 mg/ml		Keine Trägerlösung ausgewählt	18h	1			ja
Hydromorphon 0,04 mg/ml	Metamizol- Natrium 0,08 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,2 mg/ml				NaCl 0,9%	24h	6			ja
Hydromorphon 2 mg/ml	Metamizol- Natrium 80 mg/ml	Midazolam 0,2 mg/ml	Haloperidol 0,1 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 0,8 mg/ml		NaCl 0,9%	24h	1			ja
Hydromorphon 0,1 mg/ml	Metamizol- Natrium 100 mg/ml	Haloperidol 0,06 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,2 mg/ml			NaCl 0,9%	24h	1			
Morphin HCl (Hydrochlorid) 0,14 mg/ml	Metamizol- Natrium 80 mg/ml	Midazolam 0,2 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 0,4 mg/ml			NaCl 0,9%	24h	4	Visuelle Beurteilung. Einsatz Partikelfilter (0,2 µm).		ja
Hydromorphon 0,17 mg/ml	Metamizol- Natrium 166,67 mg/ml	Midazolam 0,21 mg/ml	Haloperidol 0,08 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,67 mg/ml		NaCl 0,9%	24h	1			ja
Hydromorphon 0,17 mg/ml	Metamizol- Natrium 166,67 mg/ml	Metamizol-Natrium 0,21 mg/ml	Haloperidol 0,08 mg/ml	Butylscopolaminiumbromid 1,67 mg/ml		NaCl 0,9%	24h	1	visuelle Kontrollen zu Beginn und am Ende der Laufzeit. kein Partikelfilter verwendet.	praktische Erfahrung	ja

5. Ergebnisse

Ab dem 1.11.2015 wurden alle auf der Palliativstation des Klinikums der Universität München angewendeten Mischungen inkl. der visuellen Beurteilung prospektiv in die Datenbank übertragen. Ab dem 1.12.2015 wurden zudem die ersten drei Kooperationen aus Apotheken und ambulanten Palliativteams an die Datenerfassung angeschlossen. Im Zeitraum 1.11.2015 bis 31.12.2015 konnten so 117 Datensätze mit 60 verschiedenen Mischungen erfasst werden. Diese Daten umfassen:

- 16 Kombinationen aus zwei Substanzen (25 Datensätze)
- 20 Kombinationen aus drei Substanzen (44 Datensätze)
- 16 Kombinationen aus vier Substanzen (37 Datensätze)
- 8 Kombinationen aus fünf Substanzen (9 Datensätze)

Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Arzneistoffe ist Tabelle 30 zu entnehmen. Demnach war Metamizol der häufigste Kombinationspartner und wurde in 88% der Mischungen eingesetzt. 57% der Mischungen enthielten das Opioid-Analgetikum Hydromorphon, Midazolam war bei 48% der Mischinfusionen zu finden. Die beiden häufigsten Mischungen setzten sich zusammen aus Hydromorphon und Metamizol bzw. Hydromorphon, Metamizol, Midazolam und Levetiracetam; für beide Mischungen konnten im Rahmen der Pilotphase 9 Erfahrungsberichte gesammelt werden.

Als Trägerlösung kam bei allen Mischungen NaCl 0,9% zum Einsatz.

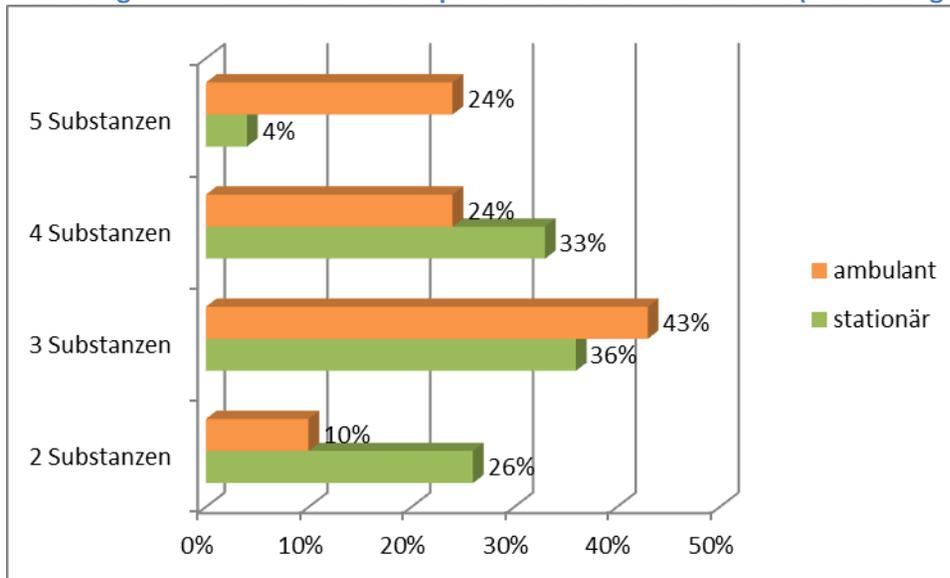
Tabelle 30. Anwendungshäufigkeit der eingesetzten Arzneistoffe

Anzahl der kombinierten Substanzen	2	3	4	5	Summe Erfahrungsberichte (%)
Bewerteter Arzneistoff	Anzahl Erfahrungsberichte				
Morphin HCl	11	10	14	4	39 (33%)
Hydromorphon HCl	12	31	21	5	67 (57%)
L-Methadon		1	2	1	4 (3%)
Buprenorphin			1		1 (0,9%)
Metamizol	20	37	37	9	103 (88%)
Midazolam	2	17	31	7	57 (48%)
Haloperidol	5		3	5	13 (11%)
MCP	1	17	15	1	34 (29%)
Levomepromazin			1	1	2 (1,7%)
Butylscopolamin	1	7	8	7	23 (20%)
Levetiracetam		6	12	3	21 (18%)
Ketamin		4			4 (3%)

Von den 117 erfassten Mischungen wurden 21 von ambulanten Teams gemeldet; 96 stammten von der Palliativstation des Klinikums der Universität München. Die Datensätze der verschiedenen Teams unterschieden sich vor allem hinsichtlich der Anwendungsdauer: während die Infusionen auf der Palliativstation eine maximale Laufzeit von 24h hatten, wurden im ambulanten Bereich insbesondere von einem Team Laufzeiten von überwiegend 96h, allerdings auch bis zu 216h gemeldet. Die ambulanten Teams setzten tendenziell auch mehr Substanzen in Kombination ein (s. Abbildung 42)

5. Ergebnisse

Abbildung 42. Anzahl Kombinationspartner stationär – ambulant (Prozentangaben gerundet)



Hinsichtlich der eingesetzten und miteinander kombinierten Substanzen gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den stationär und ambulant verwendeten Mischungen. Lediglich Ketamin und Levomethadon kamen nur im ambulanten Bereich zum Einsatz, während sich Buprenorphin nur vereinzelt stationär fand.

Teils erhebliche Unterschiede waren in den eingesetzten Arzneistoffkonzentrationen festzustellen. Diese sind beispielhaft dargestellt für die fünf am häufigsten eingesetzten Substanzen Metamizol, Hydromorphon, Morphin HCl, Midazolam und Metoclopramid (s. Abbildung 43-Abbildung 47).

Abbildung 43. Eingesetzte Metamizol-Konzentrationen

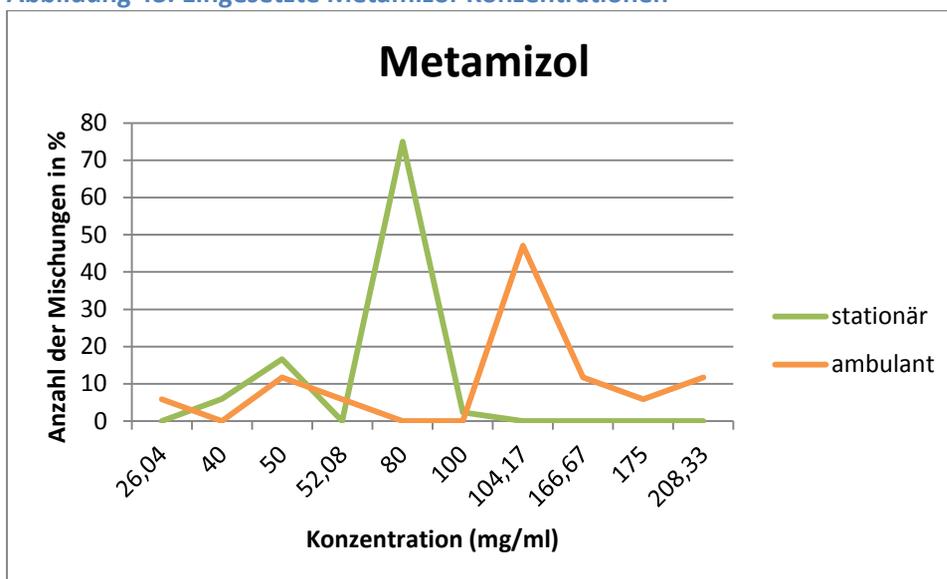


Abbildung 44. Eingesetzte Hydromorphon-Konzentrationen

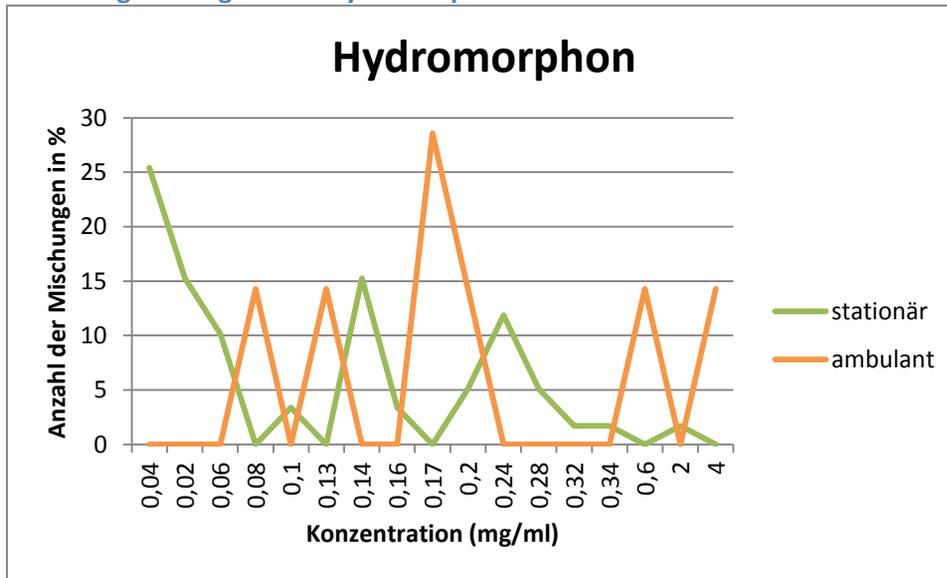
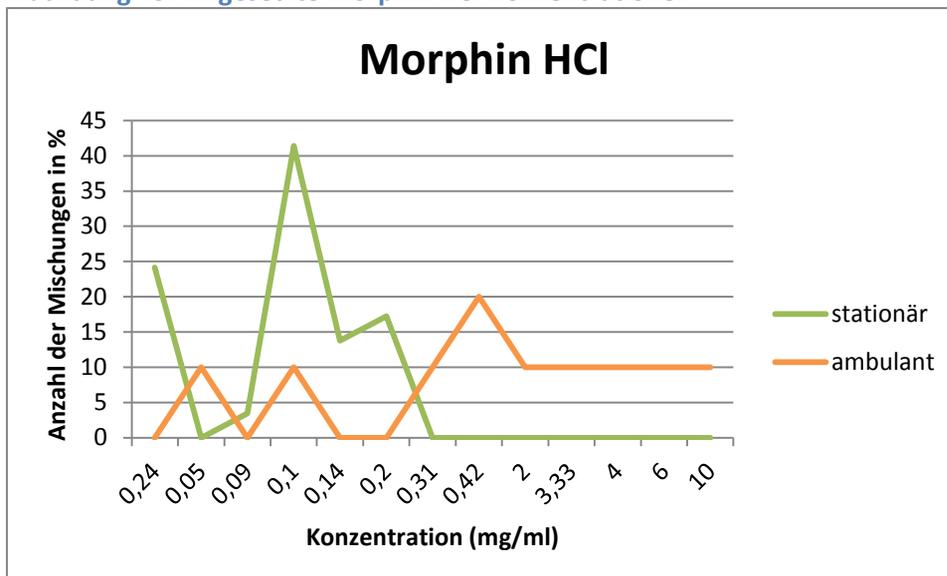


Abbildung 45. Eingesetzte Morphin HCl-Konzentrationen



5. Ergebnisse

Abbildung 46. Eingesetzte Midazolam-Konzentrationen

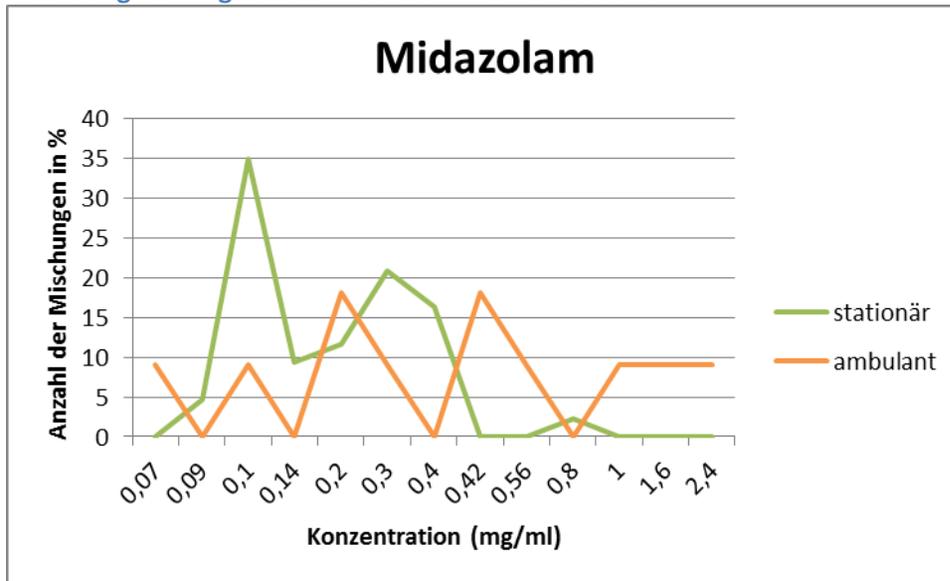
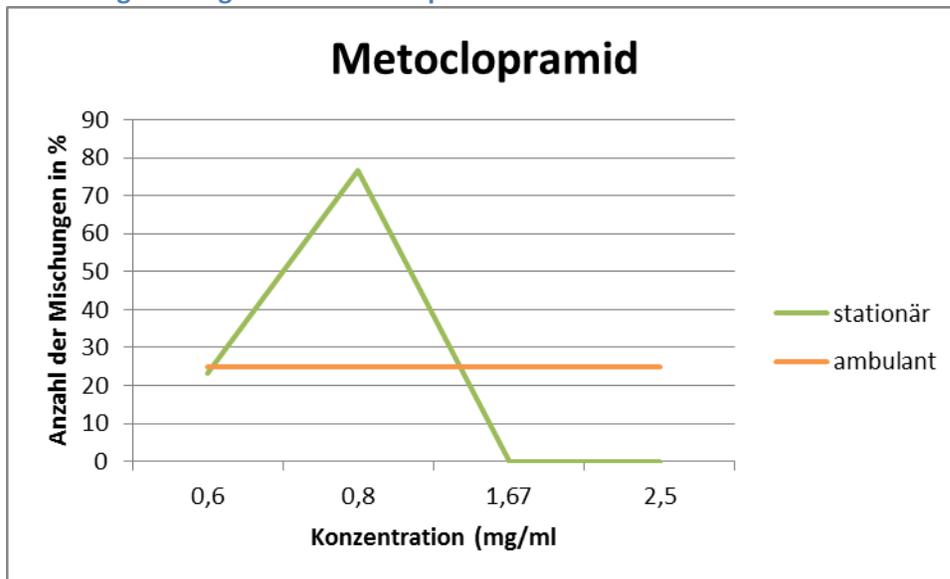


Abbildung 47. Eingesetzte Metoclopramid-Konzentrationen



Innerhalb des Pilotzeitraumes wurden vier inkompatible bzw. potentiell inkompatible Mischungen gemeldet. Bei zwei dieser Mischungen waren Kristalle im Perfusor bzw. im Überleitungssystem erkennbar (s. Abbildung 13 auf S. 66 sowie Abbildung 14 auf S. 66). Die Mischungen setzten sich folgendermaßen zusammen:

Enthaltene Arzneistoffe inkl. Dosis in mg				Endvolumen	
Midazolam HCl 150 mg	Butylscopolamin- bromid 100 mg	Metamizol Natrium 4 g	Morphin HCl 70 mg	ad 50 ml NaCl 0,9 %	s. Abbildung 13
Midazolam HCl	Butylscopolamin-	Metamizol	Hydromorphon	ad 50 ml	

60 mg	bromid 40 mg	Natrium 5 g	HCl 6 mg	NaCl 0,9 %	
Midazolam HCl	Butylscopolamin-	Metamizol	Buprenorphin	ad 50 ml	s. Abbildung
55 mg	bromid 60 mg	Natrium 4 g	3,5 mg	NaCl 0,9%	14

Bei der vierten Mischung aus Hydromorphon 0,34 mg/ml und Metamizol 80 mg/ml konnte eine Inkompatibilität weder ausgeschlossen noch bestätigt werden; während der Infusion kam es zu einem Verstopfen des Filters. Die Ursache war jedoch unklar.

5.3.3. Änderungen nach Pilotierung

Aufgrund der Erfahrungen in der Pilotphase wurde zusätzlich die Möglichkeit eines Faxmeldebogens eingeführt. Hierdurch wird die Kooperation von Apotheken und ambulanten Versorgungsteams (SAPV, Pflegedienst, Pumpendienst, etc.) bei der Erstellung einer Meldung erleichtert, da von der Apotheke die genaue Zusammensetzung der Mischpumpe einschließlich der Handelspräparate ausgedruckt und dem Team für die weiteren Kontrollen mitgegeben werden kann.

Weitere Änderungen waren nicht notwendig.

6. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Infusionstherapie in der Palliativmedizin untersucht. Neben der Identifikation von 93 Publikationen zur Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch relevanter Arzneistoffkombinationen konnten für 30 Substanzen Daten zur subkutanen Applikation ermittelt werden; diese beschränken sich größtenteils jedoch auf Fallberichte und Fallserien. Die ergänzenden Laboruntersuchungen zu verschiedenen Substanzkombinationen mit Metamizol zeigen eine begrenzte Kompatibilität vieler gängiger Mischungen. Die Daten aus Literaturrecherche und Laboruntersuchungen bilden den Grundstock für eine Datenbank, die im Rahmen dieses Projektes entwickelt wurde, um vorhandene Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten und klinische Erfahrungen systematisch zusammenzutragen und zu bewerten. Diese Datenbank soll hierdurch neue Erkenntnisse in der palliativmedizinischen Infusionstherapie fördern und die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen, indem sie medizinischem Fachpersonal Zugriff auf einen Teil der Daten gewährt.

Die Infusionstherapie ist eine wichtige Behandlungsform bei Patienten am Lebensende. Das Mischen mehrerer Substanzen in einer Infusion birgt Chancen und Risiken. So kann auf der einen Seite der technische und organisatorische Aufwand reduziert werden, was insbesondere für die Versorgung zu Hause ein großer Vorteil ist. Gleichzeitig ist das Wissen zur Mischbarkeit der eingesetzten Substanzen jedoch limitiert und die Risiken wie Therapieversagen oder nachteilige Effekte der Behandlung schwer abzuschätzen. In der publizierten Fachliteratur finden sich Daten zu zahlreiche Arzneimittelmischungen, die hilfreiche Anhaltspunkte für die palliativmedizinische Praxis bieten. Wie jedoch bereits erwartet, liegen die Grenzen vor allem in der unzureichenden Verfügbarkeit von Daten zu Mischungen mit Metamizol sowie von Mischungen mit mehr als zwei Komponenten. Das Mischen von Arzneimitteln zur Infusionstherapie kann die Arzneimitteltherapiesicherheit wesentlich gefährden. Da die Erfahrungen im klinischen Alltag sowie die Fachliteratur gezeigt haben, dass erst größere Partikel für das menschliche Auge sichtbar sind (Perez et al., 2015), bedeutet das Ausbleiben sichtbarer Veränderungen beim Mischen nicht, dass die Arzneistoffkombination bedenkenlos eingesetzt werden kann. Chemische Reaktionen können langsam ablaufen und von den Umgebungsbedingungen abhängen. Probleme sind daher nicht unbedingt schon zum Zeitpunkt des Mischens erkennbar. Die systematische Zusammenstellung und kontinuierliche Ergänzung

von Daten zur Kompatibilität von palliativmedizinisch relevanten Arzneistoffmischungen kann deshalb wesentlich dazu beitragen, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie zu erhöhen.

6.1. Literaturrecherche

Mittlerweile stehen verschiedenen Datenbanken, einige Fachbücher sowie zahlreiche Publikationen mit Kompatibilitätsdaten verschiedenster Arzneistoffkombinationen zur Verfügung. Die meisten Quellen der Sekundärliteratur beschränken sich allerdings auf die Kombination nur zweier Substanzen (Trissel, 2013, Labbé, 2015, WoltersKluwer, 2015). In palliativmedizinischen Büchern und Datenbanken werden zwar auch Mehrfach-kombinationen berücksichtigt; aufgrund der Ursprungsländer der jeweiligen Autoren besprechen diese Quellen allerdings andere Substanzen, als sie in der deutschen Palliativmedizin überwiegend eingesetzt werden (Dickman et al., 2011, Palliativedrugs.com, 2015).

Schwer erfassbar bzw. in der Sekundärliteratur oft nur marginal berücksichtigt werden physikalische Inkompatibilitäten durch Interaktionen der Arzneistoffe mit dem Infusionssystem, z.B. die Adsorption an Kunststoffoberflächen. Betrachtet werden in der zur Verfügung stehenden Fachliteratur in der Regel nur die Wirkstoffkombinationen (z.B. The Syringe Driver, SDS (Dickman et al., 2011, Palliativedrugs.com, 2015)); die Rolle von verwendetem Fertigarzneimittel, Trägerlösung und Infusionssystem fehlt. Selbst wenn diese Angaben gemacht werden, sei dahingestellt, ob die Anwender sie auch in der klinischen Praxis berücksichtigen. Für die palliativmedizinische Praxis ist es daher wichtig, dass alle vorhandenen Daten berücksichtigt, aber auch bewertet werden.

In der Literaturrecherche konnten zwar zahlreiche Publikationen mit Kompatibilitäts- und Stabilitätsuntersuchungen identifiziert werden; palliativmedizinisch relevante Arzneistoffkombinationen nahmen jedoch einen eher geringen Anteil der Publikationen ein. Viele Veröffentlichungen beschäftigen sich mit Arzneistoffmischungen im intensivmedizinischen Bereich. Die Versuchsbedingungen waren daher auch nur sehr begrenzt auf die palliativmedizinische Versorgungssituation übertragbar, z.B. die Applikation mehrerer Substanzen über Dreiwegehähne und Y-Stücke. Allerdings ist davon auszugehen, dass Arzneistoffkombinationen, die bereits über einen Dreiwegehahn zu Kompatibilitätsproblemen führen, auch beim direkten Mischen problematisch sind. Keine Berücksichtigung fanden

Mischungen mit Substanzen, die in Deutschland nicht zur parenteralen Anwendung verfügbar sind, z.B. Ketorolac, Diamorphin oder Cyclizin. Das Gleiche gilt für Mischungen zur rückenmarksnahen Anwendung mit Substanzen, die nicht i.v. oder s.c. angewendet werden, z.B. Bupivacain.

6.2. Subkutane Applikation

Nur wenige palliativmedizinisch eingesetzte Substanzen sind auch für den subkutanen Applikationsweg zugelassen. Daten zur subkutanen Anwendbarkeit liegen für viele Substanzen vor, wobei es sich in der Regel um Fallberichte und Fallserien mit insgesamt wenigen Patienten handelt, also um Erfahrungsberichte und nicht um systematische Untersuchungen. Für eine Vielzahl von Medikamenten gibt es publizierte Erfahrungswerte. Auch wenn es keine offiziellen Empfehlungen hinsichtlich der Eigenschaften eines Arzneistoffes gibt, die ein Abschätzen der subkutanen Applikationsmöglichkeit erlauben, können mit Hilfe der publizierten (Kinnunen et al., 2014, Duems-Noriega et al., 2015) und persönlich gesammelten Erfahrungen sicherlich Aspekte zusammengetragen werden, die sich im klinischen Alltag als Orientierungshilfe nutzen lassen.

Hierzu zählen:

- gut wasserlösliche Substanzen; keine Lösungsvermittler notwendig, um die Substanz überhaupt erst in Lösung zu bringen
- geringes Applikationsvolumen
- möglichst wenig reizend
- möglichst physiologischer pH-Wert und Osmolarität

Hinweis, dass eine Substanz reizend ist, kann z.B. die Fachinformation geben. So sollte die Information, dass die extravasale Anwendung zu Nekrosen führen kann, sicherlich besondere Aufmerksamkeit bekommen. Der pH-Wert und die Osmolarität sind möglicherweise nur von untergeordneter Bedeutung. Mittlerweile ist bekannt, dass sowohl Substanzen mit extremen pH-Werten als auch mit hohen Osmolaritäten bei der s.c.-Applikation vom Patienten gut toleriert werden. Beispiele sind Midazolam (pH 2,9-3,7) (Pecking et al., 2002, Bennett et al., 1998) und Omeprazol (pH 9,3-10,3) (Agar et al., 2004) sowie Metamizol (Braun, 2011) oder Levetiracetam (Rémi et al., 2014b).

6.3. Kompatibilitätsuntersuchungen

Ziel von Stabilitätstestungen ist es, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie sich die Qualität eines Arzneistoffes oder eines fertigen Produktes im zeitlichen Verlauf unter verschiedenen Umgebungseinflüssen verändert (CPMP, 2003). Die Validierung der analytischen Methode dient zur Demonstration der Eignung der analytischen Prozeduren für den beabsichtigten Zweck (Boudreau et al., 2004).

Der Stresstest kann dazu verwendet werden, mögliche Abbauprodukte der getesteten aktiven Substanzen zu identifizieren. Hierdurch besteht die Möglichkeit, Abbauewege nachzuweisen und darüber Rückschlüsse auf die Molekülstabilität der Ausgangssubstanz zu ziehen (CPMP, 2003). Es gibt verschiedenen Möglichkeiten, einen Stresstest durchzuführen; mögliche Einflüsse von Feuchtigkeit erschienen für den hier gewählten Beobachtungszeitraum weniger relevant. Die grundsätzliche Empfindlichkeit der getesteten Substanzen hinsichtlich Hydrolyse und Licht ist in der Fachliteratur beschrieben. Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit die Ressourcen für eine Identifikation der Abbauprodukte nicht vorhanden waren, konnten mithilfe der durchgeführten Stresstests wichtige und hilfreiche Erkenntnisse für die weiteren Untersuchungen gewonnen werden.

Die WHO empfiehlt zur Stabilitätstestung von Fertigarzneimitteln speziell für klein- und großvolumige Parenteralia eine Beurteilung von Farbe, Klarheit (bei Lösungen), Partikeln, pH, Sterilität und Endotoxinen (WHO, 2009). Sterilität und Endotoxin-Gehalt können durch die Lagerung und den Herstellungsprozess kontrolliert werden. Konkrete Angaben, wie weit sich der Gehalt während der Laufzeit des Fertigarzneimittels verändern darf, werden allerdings nicht gemacht. Vielmehr heißt es, dass weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen, wenn es zu signifikanten Veränderungen des Produktes kommt. „Signifikante Veränderungen“ sind hierbei definiert als (WHO, 2009):

- Gehaltsveränderung des aktiven Wirkstoffes um mehr als 5%; je nach Produkt kann es allerdings auch gerechtfertigt sein, sich an anderen Werten zu orientieren
- Abbauprodukte, die die festgelegten Grenzwerte überschreiten
- Nichterfüllung der Vorgaben für Aussehen, physikalische Parameter (z.B. Phasentrennung) und Funktionalität (z.B. Suspendierbarkeit)
- Nichteinhaltung des vorgegebenen pH-Bereiches.

Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass sich diese Vorgaben auf die Lagerung von (Fertig-)Arzneimitteln beziehen. Für Veränderungen während der Anwendung müssen letztendlich die Angaben der Hersteller berücksichtigt werden. Bei der Herstellung von Mischinfusionen bewegt man sich in aller Regel außerhalb der Zulassung; die Angaben für die Einzelsubstanzen sind daher nur sehr begrenzt anwendbar. Die offiziellen Vorgaben für Fertigarzneimittel können daher die Beurteilung von Stabilität und damit letztendlich auch Qualität unterstützen.

Der Zulassungsantrag für Fertigarzneimittel beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gibt vor, dass die Spezifikation für den Gehalt des arzneilich wirksamen Bestandteils auf 95 bis 105 Prozent, für Konservierungsmittel und Antioxidantien auf 90 bis 110 Prozent der deklarierten Menge festzulegen ist (BfArM, 1996). Eine Unter- oder Überschreitung dieses Bereiches muss ausreichend begründet sein (BfArM, 1996). Die untere Toleranzgrenze des Gehaltes kann in der Laufzeitspezifikation allerdings geringer ausfallen als in der Freigabespezifikation, vorausgesetzt, dies lässt sich aus den Haltbarkeitsuntersuchungen ableiten (Reimann, 2000). Bei Rezepturen werden durchaus auch Schwankungen von ± 10 Prozent des Sollwertes akzeptiert. In anderen Ländern ist man in diesem Bereich teilweise sogar noch großzügiger (Reimann, 2000).

6.3.1. Visuelle Testung

Alle Mischungen waren nach dem Mischen farblos bis leicht gelb gefärbt. Diese Färbung nahm bei allen Kombinationen über die Lagerung an Intensität zu. Diese zunehmende Gelbfärbung der Lösungen ist für Metamizol in der Literatur beschrieben und auf eine Hydrolyse von Metamizol zu 4-Methylaminophenazon zurückzuführen. Dieses wird in Spuren oxidiert und verursacht die Gelbfärbung. Verstärkende Faktoren für die Hydrolyse sind Konzentration, Temperatur und pH-Wert. Die Wirksamkeit von Metamizol wird durch die Hydrolyse nicht vermindert (Bracher et al., 2015b).

Abgesehen von der Gelbfärbung waren bei keiner der untersuchten Mischungen visuelle Veränderungen zu beobachten. Ausgenommen hiervon waren die Mischungen von Piritramid und Metamizol, für die bereits die klinischen Erfahrungen vorlagen und die daher auch unabhängig von den anderen Mischungen beobachtet und beurteilt wurden. Interessanterweise waren bei diesen Mischungen erste Kristalle an der Spritzenwand erst nach 3 Tagen sichtbar; in der Patientenversorgung kam es jedoch wiederholt bereits am Tag des Mischens zu

Katheterokklusionen. Die Inkompatibilität der Mischung aus Piritramid und Metamizol ist daher ein anschauliches Beispiel für die visuelle Beurteilbarkeit von Arzneistoffkombinationen im sichtbaren Bereich ohne weitere Hilfsmittel.

6.3.2. pH-Wert

Die pH-Werte aller Kombinationen waren über den Untersuchungszeitraum relativ konstant, lagen jedoch eindeutig näher am Bereich einer reinen Metamizol-Lösung und damit z.T. erheblich höher als der stabile Bereich für einige der untersuchten Substanzen angegeben wird. Hiervon betroffen sind insbesondere Midazolam, Levomepromazin und Haloperidol. Inwieweit die Stabilität dieser Substanzen durch den vergleichsweise hohen pH-Wert gefährdet ist, ist nicht zu beurteilen. Mit Sicherheit ist jedoch von einem Stabilitätsrisiko auszugehen. Der leichte Abfall des pH-Wertes innerhalb der untersuchten 48h ist am ehesten auf die Hydrolyse vom Metamizol in wässriger Lösung und das sich einstellende Gleichgewicht mit dem pharmakologisch aktiven Abbauprodukt 4-MAA zurückzuführen (Bracher et al., 2015b, Müller et al., 1998). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass noch weitere chemische Reaktionen in den Substanzgemischen ablaufen und ebenfalls zu den Veränderungen des pH-Wertes führen. Die Aussagekraft der pH-Messungen ist daher begrenzt und weitere Untersuchungen sind sicherlich notwendig.

6.3.3. Quantitative Analyse

Für diese Arbeit wurde als stabiler Bereich ein Gehalt zwischen 90 und 110 % des Sollwertes festgelegt. Entsprechend dieser Grenzwerte kann die Kompatibilität basierend auf der Gehaltsbestimmung für die Mischungen wie folgt eingestuft werden:

Substanz 1	Substanz 2	Substanz 3	Kompatibel hinsichtlich Metamizol Na	Kompatibel hinsichtlich Morphin HCl	Gesamtbewertung
Metamizol	Midazolam		nein	-	inkompatibel
Metamizol	Morphin	Midazolam	nein	nein	inkompatibel
Metamizol	Metoclopramid		nein	-	inkompatibel
Metamizol	Morphin	Metoclopramid	nein	ja	inkompatibel
Metamizol	Haloperidol		ja ^a	-	kompatibel

6. Diskussion

Metamizol	Morphin	Haloperidol	ja	ja ^b	kompatibel
Metamizol	Butylscopolamin		ja	-	kompatibel
Metamizol	Morphin	Butylscopolamin	ja	ja ^b	kompatibel
Metamizol	Levomepromazin		nein	-	inkompatibel
Metamizol	Morphin	Levomepromazin	nein	ja	inkompatibel

^azum Zeitpunkt t_{24} Abfall der Konzentration in einer Probe auf 89%; nach 48h Gehalt allerdings im Sollbereich
^bnur über 24h

Diese Einschätzung beruht allerdings auf einer Kontaktzeit bis zu 24h unter moderaten Temperatureinflüssen. Bei hochsommerlichen Temperaturen oder direkter Sonneneinstrahlung kann sich die Haltbarkeit einzelner Mischungen verringern. Die hier gemachten Kompatibilitätsbewertungen beziehen sich nur auf die Metamizol Natrium bzw. die Morphinkomponente und nur auf die jeweils verwendeten Konzentrationen. Da die jeweils zusätzlich enthaltenen Substanzen nicht bestimmt wurden, ist eine abschließende Bewertung der Kompatibilität allerdings nicht möglich. Die Festlegung der Präzision auf 3% bedeutet zudem, dass die Gehaltsbestimmungen Schwankungen von $\pm 3\%$ beinhalten können. Ein Blick auf den Verlauf der pH-Werte der Mischungen zeigt, dass der pH-Bereich bei einigen Kombinationen außerhalb des üblichen Bereichs für die Substanz liegt. Dies sollte als Hinweis darauf genommen werden, dass besonderes Augenmerk auf die Wirkung dieser zweiten bzw. dritten Komponente gelegt werden muss und dass weitere Untersuchungen notwendig sind.

6.3.3.1. *Mischungen mit Midazolam*

Metamizol war in den Mischungen mit Midazolam gemäß den in dieser Arbeit gestellten Anforderungen nicht ausreichend stabil. Eine klare Begrenzung dieser Beurteilung ergibt sich allerdings dadurch, dass keine quantitative Bestimmung von Metamizol-Abbauprodukten erfolgte, insbesondere des pharmakologisch aktiven Metaboliten 4-MAA. Aufgrund der niedrigeren pH-Wertes im Vergleich zu anderen untersuchten Kombinationen ist bei dieser Mischung auch mit einer verstärkten Hydrolyse zu rechnen, u.a. zu 4-MAA.

Problematischer kann allerdings die Stabilität des enthaltenen Midazolams sein. In den Mischungen von Metamizol Natrium mit Midazolam HCl ist der stabile pH-Bereich von Midazolam bereits weit überschritten, ohne dass es zu Ausfällungen kommt. Möglicherweise hat Metamizol oder eines seiner Abbauprodukte einen stabilisierenden Effekt auf Midazolam, da bei den gemessenen pH-Werten eigentlich mit Midazolam-Ausfällungen zu rechnen wäre (s.

Abbildung 12). Durch die hohe Midazolam-Konzentration und die zahlreichen weiteren in der Mischung enthaltenen Komponenten könnte dieser stabilisierende Effekt möglicherweise aufgehoben werden. Mischungen von Metamizol mit Midazolam, insbesondere bei höheren Midazolam-Konzentrationen, sollten daher im klinischen Alltag besonders kritisch bewertet und engmaschig auf sichtbaren Veränderungen sowie Schwankungen in der erwarteten Wirkung beurteilt werden. Die in Abbildung 13 und Abbildung 14 gezeigten Praxisbeispiele können daher als Beleg für eine kaum mögliche Extrapolation der im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse verwendet werden. Die genaue Herkunft der Ausfällungen im Schlauchsystem ist zwar nicht bekannt, es wird allerdings vermutet, dass es sich um Midazolam handelt. In Betracht kommt allerdings ebenfalls Butylscopolamin.

Hinsichtlich der Mischbarkeit mit Morphin HCl sind auch in der Literatur konzentrationsabhängig Probleme in der Kompatibilität der beiden Substanzen beschrieben. In den Untersuchungen von Vermeire und Kollegen (Vermeire et al., 1998) waren diese allerdings erst ab sehr hohen Morphin-Konzentrationen von 35 mg/ml und Midazolam 5 mg/ml bzw. Morphin 50 mg/ml und Midazolam 1 mg/ml zu beobachten. Die in einer Publikation beschriebene Präzipitatbildung einer Mischung aus Morphin HCl, Midazolam und Dexamethason ist am ehesten auf letzteren Arzneistoff zurückzuführen. Aufgrund der starken Unterschiede der pH-Werte von Midazolam und Dexamethason ist diese Kombination sehr heikel (Vermeire et al., 1999).

6.3.3.2. *Mischungen mit Metoclopramid*

Keine der Mischungen mit Metoclopramid war über den untersuchten Zeitraum ausreichend stabil; bereits nach 24h war der Gehalt an Metamizol bzw. Morphin unter 90% abgefallen.

Im Falle von Metamizol könnte es sich – wie auch bei den Mischungen mit Midazolam vermutet – um eine verstärkte Hydrolyse handeln.

Hinsichtlich der Mischung mit Morphin HCl gibt es leider auch keine Vergleichsdaten aus der Literatur, da lediglich Untersuchungen der chemischen Kompatibilität zur Kombination mit Morphin Sulfat publiziert sind.

6.3.3.3. *Mischungen mit Haloperidol*

Alle Kombinationen mit Haloperidol waren über 24h kompatibel. Lediglich in der Zweierkombination mit Metamizol war bei der Probe, die im Wärmeschrank bei 40°C gelagert wurde ein Abfall des Metamizol-Gehaltes auf 89% zu beobachten. Da nach 48h jedoch ein

6. Diskussion

Gehalt von 94% zu messen war, wurde auch diese Kombination als kompatibel eingestuft. Die klinische Relevanz der geringen Abweichung unter den Grenzgehalt scheint zudem fraglich. Im Gegensatz zur Metamizol-Konzentration konnte für Morphin nach 48h ein deutlicher Abfall in der enthaltenen Menge beobachtet werden. Daher ist die Kompatibilität im Sinne dieser Arbeit auch nur für 24h gegeben.

Publizierte Daten zur Zweifach-Kombination aus Morphin HCl und Haloperidol beschränken sich oftmals auf die Beurteilung der physikalischen Kompatibilität (Chandler et al., 1996, Dickman et al., 2011).

In einer Untersuchung von Gómez und Kollegen (Gomez et al., 2007) zeigte die Mischung aus Haloperidol Lactat und Morphin HCl über einen Zeitraum von 15 Tagen einen Konzentrationsabfall für die beiden Substanzen auf 87,5% bzw. 94,5% in NaCl 0,9%. In Glucose 5% war der Abfall weniger stark ausgeprägt. Die untersuchten Mischungen enthielten die beiden Substanzen in einer Konzentration von Haloperidol Lactat 0,30 mg/ml und Morphin HCl 1,20 mg/ml.

Vermeire et al. (Vermeire et al., 1998) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die Kompatibilität dieser Mischung von der Konzentration und der Mischreihenfolge der beiden Komponenten abhängt: Beim Zusatz von Morphin HCl zu einer Haloperidol-Lösung kam es bereits bei niedrigeren Konzentrationen der beiden Substanzen zu Ausfällungen. Die Grenze lag bei Mischungen aus Haloperidol Lactat 1 mg/ml und Morphin HCl 25 mg/ml (Zusatz von Morphin HCl zu Haloperidol Lactat) bzw. Haloperidol 2,5 mg/ml und Morphin HCl 20 mg/ml (Zusatz von Haloperidol Lactat zu Morphin HCl).

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Konzentrationen lagen bei Morphin HCl 3,64 mg/ml und Haloperidol 0,45 mg/ml. Ein konzentrationsabhängig verstärkter Abbau von Morphin HCl kann dieses Ergebnis erklären. Hinzu kommt der unklare Einfluss von Metamizol auf das Gesamtgemisch. Für die klinische Praxis ist neben dem Morphinabbau wichtig, dass mit einem nicht unerheblichen Haloperidol-Verlust gerechnet werden muss, insbesondere bei höheren Morphin-HCl Konzentrationen.

6.3.3.4. *Mischungen mit Butylscopolamin*

Metamizol war in allen untersuchten Mischungen über den gesamten Zeitraum ausreichend stabil. Im Gegensatz dazu fiel der Morphin HCl-Gehalt am zweiten Untersuchungstag auf unter 90% ab, die Mischungen können also nur für 24h als kompatibel bewertet werden.

In Untersuchungen von Negro et al. (Negro et al., 2006) waren Mischungen aus Morphin HCl, Butylscopolaminbromid und Haloperidol Lactat in verschiedenen Konzentrationen über einen Zeitraum von 15 Tagen kompatibel. Welche Faktoren in den hier untersuchten Mischungen zum vermehrten Morphin-Abbau geführt haben, ist unklar.

6.3.3.5. *Mischungen mit Levomepromazin*

Die Mischungen mit Levomepromazin sind hinsichtlich der Stabilität von Metamizol als problematisch einzustufen. Nach 24h war in allen Proben ein Konzentrationsabfall unter 80% festzustellen, nach 48h kam es teilweise wieder zu einem starken Konzentrationsanstieg. Die Ursache hierfür ist jedoch nicht klar. Da keine genauere Analyse der enthaltenen Stoffe möglich war, ist die Bildung einer neuen Substanz mit identischer Retentionszeit nicht auszuschließen.

Morphin HCl war über den gesamten Analysenzeitraum unabhängig von den Lagerbedingungen stabil. Hier sind auch in der Literatur keine Hinweise darauf zu finden, dass die Mischung mit Levomepromazin problematisch sein könnte.

Im Gegensatz dazu besitzt Levomepromazin in der Mischung mit Morphin eine eingeschränkte Stabilität – abhängig von den Umgebungsbedingungen. So konnten Fernandez-Campos und Kollegen zeigen, dass es in der Mischung Morphin HCl (0,46 mg/ml bzw. 0,92 mg/ml), Midazolam (0,69 mg/ml bzw. 2,3 mg/ml) und Levomepromazin (1,15 mg/ml bzw. 4,62 mg/ml) bei Raumtemperatur ohne Lichtschutz zu einem schnellen Abbau von Levomepromazin kommt. (Fernandez-Campos et al., 2013) Innerhalb der ersten 48h fiel der Gehalt bereits auf 76,6% bzw. 86,6% ab, nach einer Woche lag die Konzentration nur noch bei 71,4% bzw. 75,5% der Ausgangskonzentration. Mit Lichtschutz war der Abbau zwar nicht ganz so ausgeprägt, allerdings fielen auch hier die Werte innerhalb von 48h auf ca. 90% bzw. 79% ab.

6.3.4. *Auswirkungen auf die klinische Praxis*

Abgesehen von offiziellen Vorgaben für den Gehalt eines Arzneimittels bis zum Ende der Laufzeit, ist offen, ab welchen Abweichungen in der Konzentration Unterschiede im klinischen Ansprechen zu bemerken sind, zumal diese von einer Reihe weiterer Faktoren abhängen. Hinzu

kommt, dass die Rolle von Abbauprodukten in den meisten Fällen unklar ist. Während die Metamizol-Konzentration in den Mischungen im zeitlichen Verlauf abnahm, nahm die Konzentration einer weiteren Substanz mit einer etwas späteren Retentionszeit zu. Aufgrund früherer Untersuchungen sowie der Fachliteratur (Müller, 2009, Ph.Eur., 2014d) ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA) handelt. 4-MAA ist der aktive Metaboliten von Metamizol. Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit keine Gehaltsbestimmung von 4-MAA erfolgt ist, kann davon ausgegangen werden, dass es einen wesentlichen Beitrag zur erwünschten Analgesie leistet. Die betroffenen Mischungen können daher wahrscheinlich trotz der Abnahme des Metamizol-Gehaltes nur als begrenzt inkompatibel bzw. instabil bezeichnet werden. In anderen Untersuchungen wurde zudem gezeigt, dass sich beispielsweise bei Mischungen aus Morphin und Metamizol sowie aus Hydromorphon und Metamizol Stoffe bilden, die möglicherweise ebenfalls zur Analgesie beitragen (Trittler, 2011, Müller et al., 2009). Dass die Bildung von Abbauprodukten bzw. der Abbau eines Arzneistoffes nicht unbedingt aussagekräftig für die klinische Praxis ist, zeigen die Erfahrungen von Müller et al. in Freiburg: Ihre Untersuchungen von Metamizol-Hydromorphon-Mischungen zeigten eine konzentrationsabhängige, signifikante Abnahme der Hydromorphon-Konzentration im Verlauf von 1-21 Tagen. Die analgetische Wirkung nimmt jedoch nicht wesentlich ab, was als Hinweis gewertet wird, dass Abbauprodukte ebenfalls analgetisch wirksam sind (Müller et al., 2009). Diese sind bislang jedoch hinsichtlich ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Wirkungen nicht genauer spezifiziert.

Kompatibilitäts- und Stabilitätsuntersuchungen sind trotz ihrer Grenzen ein wichtiger Baustein zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit und zum ökonomischen Umgang mit vorhandenen Ressourcen.

6.4. Datenbank

Die Datenbank bietet eine umfassende Synopse relevanter Daten zur Infusionstherapie in der Palliativmedizin. Eine vergleichbare Datensammlung, die Literatur und klinische Daten in ähnlicher Art und Weise zusammenfasst, gibt es nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht.

Die Auswertung der Praxisdaten aus der Pilotphase gibt Hinweise auf die Unterschiede im Verordnungsverhalten zwischen ambulantem und stationärem Bereich, jedoch auch zwischen verschiedenen Teams. Die verwendeten und auch miteinander kombinierten Substanzen

unterscheiden sich kaum zwischen den verschiedenen Teams. Bei den im ambulanten Bereich eingesetzten Mischungen fällt allerdings auf, dass tendenziell eher Mischinfusionen mit längeren Laufzeiten, damit aber auch höheren Arzneistoff-konzentrationen zum Einsatz kommen. Zudem werden im ambulanten Bereich Misch-infusionen mit mehr Kombinationspartnern verwendet. Gerade die hohen Konzentrationen, vielen Substanzen und langen Kontaktzeiten der einzelnen Substanzen könnten ein Stabilitätsrisiko darstellen. Hier scheint die systematische Sammlung praktischer Erfahrungswerte daher besonders relevant.

Die Zusammenstellung in der jetzigen Form soll den Informationsbedürfnissen verschiedener Anwender gerecht werden und weder zu oberflächlich noch zu detailliert sein. Die Zielgruppe sind Apotheker, Ärzte und Pflegekräfte. Es ist davon auszugehen, dass die bisher verfügbaren Kompatibilitätsdaten zu Kombinationen aus mehr als zwei Substanzen oftmals den Anforderungen herstellender Apotheker nicht gerecht geworden sind. Der Hauptgrund hierfür liegt im Fehlen wichtiger Details, die für die Beurteilung von Kompatibilität und Stabilität wichtig wären, z.B. die erfolgte Analytik. Gleichzeitig zeigt die klinische Praxis, dass bei Pflegekräften und Ärzten nur wenig Problembewusstsein für das Thema vorhanden ist (Braun, 2011, Hafner, 2013) und entscheidenden Faktoren, wie Zeit und Konzentrationsabhängigkeit, sowie larvierten Inkompatibilitäten kaum Aufmerksamkeit geschenkt wird. Mit der Datenbank soll ein guter Mittelweg zwischen diesen Bedürfnissen geschaffen werden, der ausreichend viele Informationen bietet, um eine valide Beurteilung zu ermöglichen und für die Thematik zu sensibilisieren, gleichzeitig aber den Nutzer nicht überfrachtet.

Die Zählerfunktion bei den Arzneistoffkombinationen („Erfahrungsberichte“, s. Abbildung 41, S. 99) soll die Aussagekraft der erfolgten Kompatibilitätsbewertung relativieren; die Bewertung „kompatibel“ bei einer Mischung mit 22 Erfahrungsberichten ist demnach aussagekräftiger, als die einer Mischung die bislang nur auf einen Erfahrungsbericht zurückgreifen kann.

Die ersten zwei Monate der Datenbanknutzung zeigen, dass klinische Erfahrungen schnell und einfach erfasst und systematisch zusammengestellt werden können. Hierdurch wird das Vergleichen und Bewerten aller verfügbarer Daten zu einer bestimmten Arzneistoffkombination erleichtert. Problembereiche können besser identifiziert werden, wie beispielsweise Schwellenwerte für die Midazolamkonzentration in Mischungen mit Metamizol.

Neben den auf der Website enthaltenen Informationen ermöglicht die Datenbank dem Anwender, direkte Anfragen an das Apothekerteam der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin zu stellen. Gemeinsam mit gemeldeten Kompatibilitätsdaten kann so direkt auf Mischungen reagiert werden, die aus pharmakologischen, pharmakokinetischen oder physikalisch-chemischen Überlegungen wenig plausibel sind. Ziel ist es, direkt auf derartige Probleme hinzuweisen bzw. diese aufgrund eingehender Meldungen zu detektieren und Lösungsvorschläge zu erarbeiten.

6.5. Weiterführung und Ausblick

In der palliativmedizinischen Infusionstherapie bestehen noch Lücken in der Datenlage zur Mischbarkeit und Stabilität verschiedener Arzneistoffkombinationen. Weder die alleinige Fokussierung auf im Labor ermittelte Stabilitäts- und Kompatibilitätsdaten noch die auf praktische Erfahrungswerte ist zur abschließenden Beurteilung einer Arzneistoffkombination ausreichend. Die artifiziellen Versuchsbedingungen im Labor können Einflussfaktoren wie Licht, Wärme und mögliche Fehler beim Umgang mit der Infusion (z.B. beim Mischen) nur begrenzt abbilden. Gleichzeitig ist die (mögliche) pharmakologische Wirkung von entstehenden Abbauprodukten kaum untersucht. Hinzu kommt, dass verschiedene Handelspräparate unterschiedlich zusammengesetzt sein können, es werden verschiedenste Konzentrationen, Trägerlösungen und Behältnisse verwendet. Auch die Reihenfolge, in der verschiedene Arzneistoffe miteinander gemischt werden, kann die Kompatibilität beeinflussen (Vermeire and Remon, 1999a). Insgesamt haben Kompatibilitätsuntersuchungen im Labor also relativ enge Grenzen und sind nur in gewissem Umfang auf den klinischen Alltag übertragbar.

Eine hilfreiche Ergänzung könnten daher klinische Kompatibilitätsbewertungen sein. Hierfür notwendig sind neben den visuellen Kontrollen auch noch die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit. Klinische Kompatibilitätsbewertungen bieten den Vorteil, dass unterschiedlichste Faktoren eine Mischung beeinflussen und hierdurch die Alltagssituation 1:1 dokumentiert wird – im Gegensatz zu artifiziellen Laborbedingungen. Dies kann allerdings gleichzeitig auch ein Nachteil sein, da bei Kompatibilitätsproblemen im klinischen Setting nur schwer beurteilt werden kann, welche (veränderten) Faktoren für das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten einer Kompatibilität verantwortlich sein könnten. Die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit kann eine Lücke füllen, welche die Labordaten zwangsläufig offenlassen; klinische Erfahrungen basieren allerdings zu einem großen Teil auf der subjektiven Bewertung

des Personals. Nachteile der klinischen Kompatibilitätsüberprüfung können daher sein: Abhängigkeit von der beurteilenden Person, unsicherer Einfluss externer Störfaktoren (z.B. Kontamination beim Mischen, unzureichendes Spülen bei vorheriger Verwendung des Infusionssystems mit anderen Substanzen), fehlende Identifikation von Abbauprodukten. Selbst wenn letztere auch bei der Laboranalytik nicht immer qualitativ bestimmbar sind, so fällt zumindest die Verunreinigung auf. Die Vorteile der klinischen Kompatibilitätsbeurteilung liegen in der kumulativen Auswertung von Daten aus der klinischen Praxis, in der eine Vielzahl von Störfaktoren Einflüsse auf eine Mischinfusion haben können. Ob diese dann in der Summe relevant sind, lässt sich wohl am ehesten durch eine Kombination aus den klinischen Erfahrungen und den Labordaten ableiten.

Die klinischen Kompatibilitätsdaten können auch zur Ressourcenzuteilung genutzt werden. So bietet es sich an, Mischungen mit widersprüchlichen Erfahrungswerten oder Anzeichen für eine konzentrationsabhängige Kompatibilität im Bereich klinisch üblicher Dosierungen gezielt im Labor zu untersuchen.

In einem nächsten Schritt müssen nun allerdings Parameter erarbeitet werden, die es erlauben, die Wirksamkeit über den zeitlichen Verlauf einer Mischinfusion zu beurteilen. Die Herausforderung hierbei liegt insbesondere darin, dass der Einsatz von Mischinfusionen in der Palliativmedizin überwiegend in der letzten Lebensphase erfolgt und eine unzureichende Wirkung bzw. Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie auch mit Symptomen des Krankheitsprogresses verwechselt oder durch sie verschleiert werden können. Insbesondere, wenn keine ausreichenden Daten zur physikalisch-chemischen Stabilität einer Mischung vorliegen, sind engmaschige visuelle und klinische Kontrollen wichtig. Vor Infusionsbeginn sollten Überwachungsparameter und Zeitpunkte der Überwachung festgelegt werden. In der Palliativmedizin steht insbesondere am Lebensende und damit in jenem Zeitraum, in dem eine Infusionstherapie am häufigsten zum Einsatz kommt, die Kontrolle akut belastender Symptome im Vordergrund. Für die Beurteilung der klinischen Wirkung kann bei vielen in der Palliativmedizin eingesetzten Substanzen der gewünschte Effekt als Parameter herangezogen werden. Bei einer Mischung aus Morphin und Midazolam wären das beispielsweise die Analgesie und der Grad der Sedierung.

6. Diskussion

Auch wenn im Rahmen dieser Arbeit keine Gehaltsbestimmung des zweiten bzw. dritten Arzneistoffes erfolgte, zeigt die klinische Praxis, dass die gewünschten Effekte der jeweiligen Substanzen auch in der Dreifachmischung erzielt werden können.

Bei den in dieser Arbeit gemachten Angaben zu Dosierungen sowie den untersuchten Arzneistoffmischungen, handelt es sich um eine Abbildung der Infusionspraxis in der Palliativmedizin, insbesondere der Palliativstation im Klinikum Großhadern in den genannten Zeiträumen. Bei den gemachten Angaben handelt es sich nicht um Empfehlungen für die Praxis, die verwendeten Arzneistoffkonzentrationen dürfen daher auch nicht ohne weiteres direkt in den klinischen Alltag übertragen werden. Anwendungen und Dosierungen außerhalb der Zulassung (Off-Label Use) sind in dieser Arbeit nur zum Teil besonders gekennzeichnet. Die in dieser Arbeit gemachten Angaben können daher nicht ohne vorherige Prüfung für die Behandlung von Patienten übernommen werden. Dies betrifft vor allem die Substanzauswahl und Dosierungen in Abhängigkeit von der Indikation und Komedikation. Die Kombination von mehreren Wirkstoffen in einer Arzneistoffpumpe sollte grundsätzlich nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Diese Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung und Beurteilung von Inkompatibilitäten. Wechselwirkungen sind nicht Bestandteil und werden daher auch nicht behandelt.

6.6. Limitationen

Diese Arbeit hat offensichtliche Grenzen. Aufgrund technischer und finanzieller Einschränkungen war es nicht möglich, mögliche Abbauprodukte zu identifizieren bzw. auf diese zu prüfen. So war beispielsweise kein Bezug der Reinsubstanz von 4-Methylaminoantipyrin möglich, dem aktiven Metaboliten und Abbauprodukt von Metamizol Natrium. Auch fehlen detaillierte Erkenntnisse zur Entstehung möglicher Abbauprodukte von Metamizol und den jeweiligen Kombinationspartnern. Die fehlende Gehaltsbestimmung des jeweils zusätzlich enthaltenen Arzneistoffes liegt begründet in den stark limitierten technischen Möglichkeiten. So konnten die analytischen Untersuchungen lediglich mit einer HPLC-Anlage mit einfachem UV-Detektor durchgeführt werden. Besser geeignet wäre ein Diode-Array-Detektor gewesen. Gerätschaften zur Bestimmung nicht-sichtbarer Partikel standen ebenfalls nicht zur Verfügung. Kapazitäten zur Nutzung der Geräte in anderen Laboren am Klinikum oder am benachbarten pharmazeutischen Institut bestanden nicht. Die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse wird daher erheblich geschmälert. Ebenso nicht vorhanden waren Möglichkeiten zur Bestimmung nicht-sichtbarer Partikel, die möglicherweise weitere Aussagen zugelassen hätten, insbesondere mit pH-Werten außerhalb des üblichen Bereichs für eine oder mehrere Komponenten.

6.7. Zusammenfassung

Die Kompatibilitätstestung im Labor löst nicht das grundsätzliche Problem von Mischinfusionen in der Palliativmedizin. Vielmehr müssen ein Bewusstsein für deren Risiken geschaffen, Strategien zum Vorgehen im klinischen Alltag entwickelt und letztendlich gezielte Handlungsanweisungen für die Praxis gegeben werden. Ein Schritt auf dem Weg hin zu einer sichereren Infusionstherapie in der Palliativmedizin ist die regelmäßige systematische Bündelung von einzelner und regionaler Erfahrungen sowie die zentrale Erfassung und Bewertung dieser Informationen.

Die im Rahmen dieser Arbeit erstellte Datenbank soll diese Aspekte erfüllen und durch die systematische und standardisierte Erfassung von Erfahrungen mit weiteren Arzneistoffmischungen kontinuierlich ergänzt werden. Hierdurch sollen Orientierungshilfen zur guten Infusionstherapie in der palliativmedizinischen Praxis zur Verfügung gestellt und dadurch letztendlich die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht werden.

6. Diskussion

Folgeprojekte sind notwendig, um tragfähige Aussagen generieren zu können.

7. Anhang

7.1. Anhang 1 Literaturrecherche – Suchstrategie elektronische Datenbanken

7.1.1. Suchstrategie Kompatibilitäten am Beispiel der Embase-Recherche

1. excipient compatibility/
2. *drug stability/d
3. 1 or 2
4. *morphine/
5. *dipyrone/
6. *midazolam/
7. *haloperidol/
8. *metoclopramide/
9. *levomepromazine/
10. *hydromorphone/
11. *piritramide/
12. *levomethadone/
13. *fentanyl/
14. *tramadol/
15. *diazepam/
16. *lorazepam/
17. *scopolamine butyl bromide/
18. *dexamethasone/
19. *furosemide/
20. *etiracetam/
21. *omeprazole/
22. *pantoprazole/
23. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
or 21 or 22
24. 3 and 23

Anzahl Treffer: 297

Selektion nach Überschrift: 93

7.2. Anhang 2 Kompatibilitäts- und Stabilitätsdaten

Die hier aufgeführten Daten sind beispielhaft. Weitere Daten sind auf www.pall-iv.de zu finden.

	Unter den angegebenen Bedingungen kompatibel
	Begrenzt kompatibel; näheres s.u. Spalte „Besonderheiten“
	Inkompatibel; näheres s.u. Spalte „Besonderheiten“

Konzentrationsangaben in mg/ml

wenn nicht anders angegeben, handelt es sich bei NaCl um isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%).

Metamizol Na	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Hydromorphon	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin HCl	Morphin SO ₄	Octreotid	Ondansetron	Oxycodon	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
83						0,4													3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Schneller Abfall des Hydromorphon-gehaltes auf >80% und < 90% innerhalb eines Tages	(Müller, 2009)	
73						0,4													3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Schneller Abfall des Hydromorphon-gehaltes auf >80% und < 90% innerhalb eines Tages	(Müller, 2009)	
60						0,4													3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(Müller, 2009)	
60						0,8													3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH,	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(Müller, 2009)	

7. Anhang

Metamizol Na	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Hydromorphon	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin HCl	Morphin SO ₄	Octreotid	Ondansetron	Oxycodon	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
																					HP LC	9)		
83						1													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
73						1													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						1													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						2, 5													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						5													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 2 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						7, 5													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						1 0													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
60						1 5													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
40						3 0													3 W	22°C, Licht schu tz	Vis uel l, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 14 Tagen	(M ülle r, 200 9)	
83																	0, 4		3 W	22°C, Licht schu	Vis uel l,	Gehalt < 80% nach 3	(M ülle r,	

Metamizol Na	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Hydromorphon	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin HCl	Morphin SO ₄	Octreotid	Ondansetron	Oxycodon	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
																				tz	pH, HP LC	Tagen	2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 3 Tagen	(Müller, 2009)	
83																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 3 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 3 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 3 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67																			3 W	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	
100														2,5					3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
200														2,5					3 W	37°C, Licht	Visuell	Gehalt < 80%	(Müller	

7. Anhang

Metamizol Na	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Hydromorphon	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin HCl	Morphin SO ₄	Octreotid	Ondansetron	Oxycodon	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität	
																				schutz	l, pH, HP LC	nach 4 Tagen	r, 2009)		
250														2,5						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
100														5						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
200														5						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
250														5						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
100														10						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	
200														10						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	
250														10						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67														4,7						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 4 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67														10,7						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HP LC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	

Metamizol Na	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Hydromorphon	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metoclopramid	Midazolam	Morphin HCl	Morphin SO ₄	Octreotid	Ondansetron	Oxycodon	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
66,67													14,7						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Gehalt < 80% nach 7 Tagen	(Müller, 2009)	
66,67													20						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Gehalt < 80% nach 14 Tagen	(Müller, 2009)	
58													35						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Gehalt < 80% nach 14 Tagen	(Müller, 2009)	
43													35						3 W	37°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Gehalt < 80% nach 14 Tagen	(Müller, 2009)	
131,8													14,4						96 h	RT, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Methoden nur für Metamizol validiert.	(Schlunk et al., 1994)	

Morphin HCl	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metamizol	Metoclopramid	Midazolam	Octreotid	Ondansetron	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität			
8,33		0,28				0,42													28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		(Vermeire and Remon, 1999)	
41,66		0,32				0,42																	(Vermeire and Remon, 1999)	

7. Anhang

Morphin HCl	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metamizol	Metoclopramid	Midazolam	Octreotid	Ondansetron	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
)	
41,66		0,28										0,28								(Vermeidung und Remission, 1999)	
41,66		0,28										0,42								(Vermeidung und Remission, 1999)	
8,33		0,28										0,42			28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Bildung von Kristallen nach 1-28 d; möglicherweise Einfluss der Mischreihenfolge (erst Mida, dann Dexa)	(Vermeidung und Remission, 1999)		
16,66		0,28										0,42			28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC	Bildung von Kristallen nach 1-28 d; möglicherweise Einfluss der Mischreihenfolge (erst Mida, dann Dexa)	(Vermeidung und Remission, 1999)		
4,76		0,19										0,48			28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		(Vermeidung und Remission, 1999)		
23,81		0,19										0,48			28 d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		(Vermeidung und Remission, 1999)		

Morphin HCl	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metamizol	Metoclopramid	Midazolam	Octreotid	Ondansetron	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
)	
4,76		0,19				0,48										28d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		(Vermeidung und Remission, 1999)	
23,81		0,19				0,48										28d	22°C, Lichtschutz	Visuell, pH, HPLC		(Vermeidung und Remission, 1999)	
1,67	5,0					0,417								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
1,67	5,0					0,625								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
1,67	6,67					0,417								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
1,67	6,67					0,625								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
5,0	5,0					0,417								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
5,0	5,0					0,625								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
5,0	6,67					0,417								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
5,0	6,67					0,625								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)		
10,0	5,0					0,417								NaCl	15d	25°C, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro),		(Negro et al.,		

7. Anhang

Morphin HCl	Butylscopolamin	Dexamethason	Dimenhydrinat	Granisetron	Glycopyrronium	Haloperidol	Ketamin	Levetiracetam	Levomepromazin	Metamizol	Metoclopramid	Midazolam	Octreotid	Ondansetron	Trägerlösung	Kontaktzeit	Lagerbedingungen	Analytik	Besonderheiten	Quelle	Kompatibilität
																	chutz	pH, HPLC		2006)	
10,0	5,0					0,625									NaCl		25°C, 15d, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)	
10,0	6,67					0,417									NaCl		25°C, 15d, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)	
10,0	6,67					0,625									NaCl		25°C, 15d, Lichtschutz	Visuell (makro+mikro), pH, HPLC		(Negro et al., 2006)	

7.3. Anhang 3 Arzneistoffmonographien

Die hier aufgeführten Monographien umfassen nur die in Tabelle 14 genannten und noch nicht oben im Text aufgeführten Substanzen; weitere Monographien sind unter www.pall-iv.de zu finden.

7.3.1.1. *Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat*

Stammlösung unverdünnt		4 mg/ml, 8 mg/ml, 10 mg/ml (Merck, 2013)	
pH	eigene Messung	6,5-8,3 (Ege et al., 2009)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		200-250 mOsmol/l (4 mg/ml)(Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5%, Ringer (Merck, 2013)	
Applikationswege		u.a. i.v., infiltrativ, intraartikulär (Merck, 2013)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Hitzeempfindlich!(Trissel, 2013)	
Bemerkungen		Inkompatibel mit u.a. Lorazepam, Glycopyrrolat, Midazolam, Ondansetron, Pantoprazol.(Trissel, 2013)	

7.3.1.2. *Fentanylcitrat*

Stammlösung unverdünnt		50 µg/ml (BBraun, 2015)	
pH	eigene Messung	4-7,5 (Trissel, 2013)	
		3,5-7,5 (Trissel, 2013)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		270-330 mOsmol/l (Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5% (BBraun, 2015)	
Applikationswege		i.v., i.m. (BBraun, 2015)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Stabilität in Infusionspumpen als Monotherapie über einen Zeitraum von mehreren Wochen untersucht. (Trissel, 2013) Hydrolyse in sauren Lösungen. (Trissel, 2013) Inkompatibel u.a. mit Lidocain HCl (pH-abhängig), Pantoprazol, Phenytoin (Trissel, 2013)	
Bemerkungen			

7. Anhang

7.3.1.3. *Glycopyrroniumbromid*

Stammlösung unverdünnt		0,2 mg/ml (biosyn, 2013)	
pH	eigene Messung	2,0-3,0 (biosyn, 2013)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		Isoton (biosyn, 2013)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5%, G10% (biosyn, 2013)	
Applikationswege		i.m., i.v. (biosyn, 2013), †s.c. (Cooper-Knock et al., 2011)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Nicht mit Substanzen mit einem pH-Wert > 6 mischen (z.B. Natriumhydrogencarbonat, Dexamethason, Dimenhydrinat, Ringer-Laktat).(biosyn, 2013) Physikalische Stabilität der verdünnten Lösung für mind. 24h gegeben.(Trissel, 2013)	
Bemerkungen		s. Fachinfo für Kompatibilitäten!	

7.3.1.4. *Hydromorphon HCl*

Stammlösung unverdünnt		2 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml (mundipharma, 2014, mundipharma, 2015b)	
pH	eigene Messung	4-5,5 (Trissel, 2013)	
Osmolarität bzw. Osmolalität			
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5%, Aqua ad inj.(mundipharma, 2014)	
Applikationswege		i.v., s.c. (mundipharma, 2014, mundipharma, 2015b)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Chemisch-physikalische Stabilität der unverdünnten Lösung für mind. 7 Tage gegeben.(mundipharma, 2014) Lösungen in Konzentrationen von 0,1 mg/ml (in NaCl 0,9%),	

	<p>1,5 mg/ml (in NaCl 0,9%), 10 mg/ml und 80 mg/ml (in NaCl 0,9%) in Polypropylenspritzen über mind. 30 Tage stabil.(Trissel, 2013)</p> <p>Lösung in Polycarbonatspritzen nicht länger als 24h lagern.(mundipharma, 2014)</p> <p>Mögliche Inkompatibilität mit Dexamethason, Dimehydrinat, Haloperidol, Pantoprazol, Phenytoin.(ratiopharm, 2014)</p>
Bemerkungen	<p>Die Ampullen sollten nicht bei Kühlschranktemperatur gelagert werden, da es zur Bildung von Kristallen kommen kann.</p> <p>Allerdings kann dieser Niederschlag bei Raumtemperatur ohne Wirkstoffverlust wieder gelöst werden.(Trissel, 2013) Die Substanz kann sich leicht gelb färben, was jedoch keine Stabilitätsbeeinträchtigung anzeigt.(ratiopharm, 2014)</p>
Bemerkungen	

7.3.1.5. *Levetiracetam*

Stammlösung unverdünnt	100 mg/ml (ucb, 2014)		
pH	eigene Messung	5-7 (Medusa-NHS, 2014)	
Osmolarität bzw. Osmolalität	3610 mOsm/kg (100 mg/ml)(Medusa-NHS, 2014)		
Geeignete Trägerlösungen	NaCl 0,9%, G5%, Ringer-Lactat (ucb, 2014)		
Applikationswege	i.v. (ucb, 2014), t.s.c. (Rémi et al., 2014b)		
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten	Nach Verdünnung über mind. 24h im PVC-Beutel physikalisch-chemisch stabil.(ucb, 2014)		
Bemerkungen	i.v.-Applikation über 15 min (ucb, 2014); s.c.-Erfahrungen mit der Anwendung als Dauerinfusion.(Rémi et al., 2014b) Umstellung		

7. Anhang

	oral zu parenteral 1:1 (ucb, 2014)
--	------------------------------------

7.3.1.6. *Lorazepam*

Stammlösung unverdünnt		2 mg/ml (Pfizer, 2013)	
pH	eigene Messung	8,4 (Ege et al., 2009)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		6490 mOsmol/l (1 mg/ml in Wasser für Injektionszwecke)(Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, Aqua ad inj., G5% (Pfizer, 2013)	
Applikationswege		i.v., i.m. (Pfizer, 2013)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		Verdünnung mit Trägerlösung im Verhältnis 1:1 (Pfizer, 2013). Physikalisch-chemische Stabilität der verdünnten Lösung für mind. 1 h gegeben.(Pfizer, 2013) Inkompatibel u.a. mit Buprenorphin, Pantoprazol, Omeprazol, Ondansetron.(Trissel, 2013)	
Bemerkungen		Enthält 20,9 mg Benzylalkohol pro ml.(Pfizer, 2013) Die Ampullen müssen im Kühlschrank (2-8°C) aufbewahrt werden.(Pfizer, 2013)	

7.3.1.7. *Levomethadon HCl*

Stammlösung unverdünnt		2,5 mg/ml (Sanofi, 2015)	
pH	eigene Messung		
Osmolarität bzw. Osmolalität			
Geeignete Trägerlösungen			
Applikationswege		i.v., s.c., i.m. (Sanofi, 2015)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten			
Bemerkungen			

7.3.1.8. *Omeprazol*

Stammlösung verdünnt		0,4 mg/ml (nach Rekonstitution und Zubereitung der fertigen Infusionslösung)(AstraZeneca, 2014)	
pH	eigene Messung	9,3-10,3 (AstraZeneca, 2014)	
Osmolarität bzw. Osmolalität		287 mOsm/l (0,4 mg/ml in NaCl 0,9%)(Ege et al., 2009)	
Geeignete Trägerlösungen		NaCl 0,9%, G5% (AstraZeneca, 2014)	
Applikationswege		i.v. (AstraZeneca, 2014), <i>ts.c.</i> (Agar et al., 2004)	
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten		<p>Die Lösung ist nach Rekonstitution mit NaCl 0,9% für 12 h stabil, mit G5% für 3-6 h.(Trissel, 2013)</p> <p>Eine Verfärbung ist ein Hinweis auf eine Zersetzung; das Produkt sollte nicht mehr verwendet werden.(Trissel, 2013)</p> <p>Inkompatibel u.a. mit Lorazepam, Midazolam (Trissel, 2013)</p> <p>Aufgrund des alkalischen pH-Wertes ist von einer Inkompatibilität mit den meisten in der Palliativmedizin verwendeten Arzneistoffen auszugehen – nicht mischen!</p>	
Bemerkungen		<p>Infusion über 20-30 min.(AstraZeneca, 2014)</p> <p>Enthält Natriumedetat.(Reckitt-Benckiser, 2014)</p> <p>Aufgrund der langen Wirkdauer von Omeprazol ist eine 1-2x tägliche Gabe als Kurzinfusion i.d.R. ausreichend.</p>	

7.3.1.9. *Pantoprazol natrium*

Stammlösung		4 mg/ml (rekonstituierte Lösung)(Takeda, 2014)	
pH	eigene Messung	9,0-10,5 (Trissel, 2013)	

7. Anhang

Osmolarität bzw. Osmolalität	300 - 382mOsm/kg (rekonstituierte Lösung)(Medusa-NHS, 2015)
Geeignete Trägerlösungen	NaCl 0,9%, G5% (Takeda, 2014)
Applikationswege	i.v. (Takeda, 2014)
Stabilität & wichtige Inkompatibilitäten	Rekonstituierte Lösung bis zu 96 Stunden physikalisch-chemisch stabil.(Trissel, 2013) Inkompatibel u.a. mit Dexamethason, Diazepam, Dimenhydrinat, Fentanyl, Furosemid, Hydromrophon, Lorazepam, Metoclopramid, Morphin, Midazolam, Octreotid.(Trissel, 2013) Aufgrund des alkalischen pH-Wertes ist von einer Inkompatibilität mit den meisten in der Palliativmedizin verwendeten Arzneistoffen auszugehen – nicht mischen!
Bemerkungen	Injektionslösung kann unverdünnt (nach der Rekonstitution) angewendet werden oder in 100ml mit NaCl 0,9% oder G5% verdünnt werden.(Takeda, 2014) intravenöse Applikation über 2-15 min.(Takeda, 2014) Aufgrund der langen Wirkdauer von Omeprazol ist eine 1-2x tägliche Gabe als Kurzinfusion i.d.R. ausreichend.

7.3.1.10. *Tramadol HCl*

Stammlösung	50mg/ml (Grünenthal, 2013)		
pH	eigene Messung	6-7 (Medusa-NHS, 2013)	6,8
Osmolarität bzw. Osmolalität	381 mOsm/l unverdünnt(Ege et al., 2009)		
Geeignete Trägerlösungen	Aqua ad inject.(Grünenthal, 2013), NaCl 0,9%, G5%.(Trissel, 2013)		
Applikationswege	i.v., s.c., i.m. (Grünenthal, 2013)		
Stabilität und wichtige Inkompatibilitäten	Physikalisch-chemische Stabilität für 5 Tage in		

	NaCl 0,9% nachgewiesen.(Medusa-NHS, 2015) Inkompatibel mit Diclofenac, Indometacin, Phenylbutazon, Diazepam, Midazolam.(Grünenthal, 2013)
Bemerkungen	

7. Anhang

7.4. Anhang 4 Dokumentationsbogen Infusionen Palliativstation

DUKUMENTATIONSBOGEN FÜR PERFUSOREN, INFUSIONEN, ENTERALE ERNÄHRUNG PUMPENNUMMER: _____ PUMPENANZAHL: _____

NAME



Art der Pumpe:			Datum/Tag:			Datum/Tag:			Datum/Tag:			Datum/Tag:			Datum/Tag:		
<input type="checkbox"/> Perfusor <input type="checkbox"/> Graseby MS 26 <input type="checkbox"/> CADD Pumpe <input type="checkbox"/> _____																	
Medikament	Dosis	HZ	Medikament	Dosis	HZ	Medikament	Dosis	HZ	Medikament	Dosis	HZ	Medikament	Dosis	HZ	Medikament	Dosis	HZ
1.			1.			1.			1.			1.			1.		
2.			2.			2.			2.			2.			2.		
3.			3.			3.			3.			3.			3.		
4.			4.			4.			4.			4.			4.		
5.			5.			5.			5.			5.			5.		
Zusatzmedikament	Dosis	HZ	Zusatzmedl.	Dosis	HZ	Zusatzmedl.	Dosis	HZ	Zusatzmedl.	Dosis	HZ	Zusatzmedl.	Dosis	HZ	Zusatzmedl.	Dosis	HZ
1.			1.			1.			1.			1.			1.		
2.			2.			2.			2.			2.			2.		
Trägerlösung: <input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> Aqua ad inject.			<input type="checkbox"/> keine Änderung <input type="checkbox"/> Änderungen/ Notizen:			<input type="checkbox"/> keine Änderung <input type="checkbox"/> Änderungen/ Notizen:			<input type="checkbox"/> keine Änderung <input type="checkbox"/> Änderungen/ Notizen:			<input type="checkbox"/> keine Änderung <input type="checkbox"/> Änderungen/ Notizen:			<input type="checkbox"/> keine Änderung <input type="checkbox"/> Änderungen/ Notizen:		
Gesamtvolumen: <input type="checkbox"/> ad 23 ml <input type="checkbox"/> ad _____ ml <input type="checkbox"/> ad 50 ml																	
Applikationsort: <input type="checkbox"/> Peripherer Zugang <input type="checkbox"/> Port <input type="checkbox"/> ZVK <input type="checkbox"/> s.c.																	
Laufgeschwindigkeit: _____ m/h																	
Dauer: <input type="checkbox"/> 12h <input type="checkbox"/> 24h																	
Boligabe: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Sperrzeit: _____ min.; _____/h																	
Kontrolle (Pflege)			Herstellg.	Anhängen	% Dauer												
Zeit + HZ																	
Lösung klar und ohne Partikel																	
Überleitungssystem u. Behältnis intakt																	
Überleitungssystem u. Behältnis gewechselt																	
Partikelfilter PF gewechselt			3-Wegehahn 3-WH gewechselt			PF	3-WH										

7.5. Anhang 5 Online-Meldebogen Arzneistoffkombinationen



Aktuelle Seite: [Home](#) ▶ [Medikamenten-Kombination melden](#)

- HOME
- MEDIKAMENTEN-KOMBINATION ANLEGEN
- MEDIKAMENTEN-KOMBINATION MELDEN
- MEDIKAMENTEN-KOMBINATION SUCHE
- MEDIKAMENTEN-MONOGRAFIEN
- QUELLENANGABEN
- STAMMDATEN BEARBEITEN
 - ALLE KOMBINATIONEN SUCHE
 - ART DER PUMPE BEARBEITEN
 - GESAMTVOLUMEN BEARBEITEN
 - MEDIKAMENTE ANLEGEN
 - MEDIKAMENTE BEARBEITEN
 - TRÄGERLÖSUNG BEARBEITEN
 - QUELLEN BEARBEITEN
 - QUELLEN EINGEBEN

- EMPFEHLUNGEN ZUM UMGANG MIT MISCHINFUSIONEN
 - BEWERTUNG
 - HINTERGRUND
 - HINWEISE ZUR RECHERCHE UND DATENEINGABE
 - WEITERFÜHRENDE LITERATUR
 - WIE KOMBINIEREN

ANMELDUNG ODER REGISTRIERUNG

Hallo Frau Remi
[Abmelden](#)

Medikamenten-Kombination melden

Zugriffe:
115

Medikament 1 wählen	Handelsname	Dosis in mg
Medikament 2 wählen	Handelsname	Dosis in mg
Medikament 3 wählen	Handelsname	Dosis in mg
Medikament 4 wählen	Handelsname	Dosis in mg
Medikament 5 wählen	Handelsname	Dosis in mg
Medikament 6 wählen	Handelsname	Dosis in mg

Gesamtvolumen:

Laufgeschwindigkeit:

Trägerlösung:

- NaCl 0,9%
- Aqua ad inject
- Glucose 5%
- Ringer-Lösung
- Sonstige

Art der Pumpe:

- Perfusor
- CADD
- Sonstige

Partikelfilter verwenden (1,2 µm):

- Ja
- Nein

Kontaktzeit (Zeitpunkt des Mischens bis Infusionsende):

Angabe in Stunden

Applikationsdauer:

- 12h
- 24h
-

Visuelle Kontrolle

T0 (Zeitpunkt des Mischens):

Lösung klar und ohne Partikel:

- Ja
-

Überleitungssystem intakt:

- Ja
-

Injektionsstelle nicht gereizt, nicht gerötet:

- Ja
-

T1 (Zeitpunkt des Anhängens):

Lösung klar und ohne Partikel:

- Ja
-

Überleitungssystem intakt:

- Ja
-

Injektionsstelle nicht gereizt, nicht gerötet:

- Ja
- Nein, Beschreibung

T2 (halbe bis volle Laufzeit):

Lösung klar und ohne Partikel:

- Ja
- Nein, Beschreibung

Überleitungssystem intakt:

- Ja
- Nein, Beschreibung

Injektionsstelle nicht gereizt, nicht gerötet:

- Ja
- Nein, Beschreibung

Pharmakologische Wirkung konstant:

- Ja
- Nein, Beschreibung

Besondere Ereignisse:

Sind während der Infusion besondere Ereignisse aufgetreten (z.B. Druckalarm, mehr Bedarfsmedikation/Boli zu Beginn oder zu Ende der Infusion, Fieber, Schüttelfrost, Verwirrtheit, etc.)?

- Ja, Beschreibung
- Nein

Kontakt für Rückfragen:

Ihre Daten werden nicht an Dritte weitergegeben, sondern dienen lediglich der Kontaktaufnahme falls von unserer Seite noch Rückfragen bestehen

8. Literatur

- ABBOTT. 2014. Fachinformation Paspertin® 10 mg/2 ml Ampullen.
- AGAR, M., WEBSTER, R., LACEY, J., DONOVAN, B., WALKER, A. 2004. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 28, 529-31.
- AKDÄ 2011. „Aus der UAW-Datenbank“ Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Deutsches Ärzteblatt*, 108, A 1758-A1759.
- ALAWNEH, A., TUQAN, W., INNABI, A., ABU-SHEIKHA, A., AL-ARJA, G., SHEHADEH, I. 2015. Successful palliation of octreotide-resistant diarrhea using glycopyrrolate in a patient with medullary thyroid cancer: A case report. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50, e4-e6.
- AMESBURY, D. 1992. High-dose subcutaneous midazolam infusions in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 7, 137.
- AMG 2015a. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), §13. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*
- AMG 2015b. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), §4 (14). *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*
- APOBETRO 2015a. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApoBetrO) §35. *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*
- APOBETRO 2015b. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApoBetrO). *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*
- ASTRAZENECA. 2014. Fachinformation Antra® pro infusione.
- AWMF & DKG (eds.) 2015. *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung*. AWMF-Registernummer 128/001OL. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH).
- BACK, I., JENKINS, K., BLOWER, A., BECKHELLING, J. 2001. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliative Medicine*, 15, 329-336.
- BAK 2012. Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne CRM-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B. In: BUNDESAPOTHEKERKAMMER, *Leitlinien der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung*.
- BARTZ, L., KLEIN, C., SEIFERT, A., HERGET, I., OSTGATHE, C., STIEL, S. 2014. Subcutaneous Administration of Drugs in Palliative Care: Results of a Systematic Observational Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48, 540-547.
- BBRAUN 2011. Arzneimittel-Inkompatibilitäten Risikoprävention in der Infusionstherapie.
- BBRAUN. 2015. Fachinformation Fentanyl B. Braun 0,1 mg Injektionslösung.
- BCMA. 2011. *Part 2: Pain and Symptom Management Nausea and Vomiting (N&V)* [Online]. British Columbia Medical Association, British Columbia Ministry of Health, BC Cancer Agency. Available: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/palliative2_nausea.pdf [Accessed 30.12.2015].
- BEATTIE, J., JOHNSON, M. 2012. Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: has clinical practice run ahead of the evidence base? *BMJ Supportive & Palliative Care*, 2, 5-6.

- BEHAEEN, K., SOLTANZADEH, M., NESIOONPOUR, S., EBADI, A., OLAPOUR, A., ASLANI, M. 2014. Analgesic effect of low dose subcutaneous ketamine administration before and after cesarean section. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 16 (3) (no pagination).
- BELL, R. 1999. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain*, 83, 101-3.
- BENÍTEZ-ROSARIO, MA., SALINAS-MARTÍN, A., GONZÁLEZ-GUILLERMO, T., FERIA, M. 2011. A Strategy for Conversion From Subcutaneous to Oral Ketamine in Cancer Pain Patients: Effect of a 1:1 Ratio. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- BENNETT, J., NICHOLS, F., ROSENBLUM, M., CONDRY, J. 1998. Subcutaneous administration of midazolam: a comparison of the Bioject jet injector with the conventional syringe and needle. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56, 1249-54.
- BERTELSMANN-STIFTUNG 2015. Medizinische Versorgung am Lebensende noch zu häufig im Krankenhaus. Available: <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilung/pid/medizinische-versorgung-am-lebensende-noch-zu-haeufig-im-krankenhaus/> [Accessed: 02.11.2015]
- BFARM 1996. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 3. Auflage vom 31.10.1996 der Erläuterungen zum Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bundesanzeiger 49 Nr. 44a, Bundesministerium der Justiz
- BIOSYN. 2013. Fachinformation Robinul® zur Injektion.
- BOEHRINGER-INGELHEIM. 2014. Fachinformation Buscopan® Ampullen.
- BORNER, K., LODE, H., HAMPEL, B., PFEUFFER, M., KOEPPE, P. 1985. Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. *Chemotherapy*, 31, 237-45.
- BOTTOMLEY, M. & HANKS, G. 1990. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 5, 259-61.
- BOUDREAU, S., MCELVAIN, J., MARTIN, L., DOWLING, T., FIELDS, S. 2004. Method Validation by Phase of Development An Acceptable Analytical Practice *Pharmaceutical Technology*, 54-66.
- BOZZO, J., ESCOLAR, G., HERNÁNDEZ, M., GALÁN, A., ORDINAS, A. 2001. Prohemorrhagic potential of dipyron, ibuprofen, ketorolac, and aspirin: Mechanisms associated with blood flow and erythrocyte deformability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 38, 183-190.
- BRACHER, F., HEISIG, P., LANGGUTH, P., MUTSCHLER, E., RÜCKER, G., SCHIRMEISTER, T., SCRIBA, G., STAHL-BISKUP, E., TROSCHÜTZ, R. (eds.) 2015a. 5.0/2.02.03.00 pH-Wert – Potentiometrische Methode, *Arzneibuchkommentar (European Pharmacopoeia Ph. Eur.; commentary) Gesamtwerk einschliesslich 51. Aktualisierungslieferung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- BRACHER, F., HEISIG, P., LANNGUTH, P., MUTSCHLER, E., RÜCKER, G., SCHIRMEISTER, T., SCRIBA, G., STAHL-BISKUP, E., TROSCHÜTZ, R. (eds.) 2015b. Metamizol-Natrium-Monohydrat 7.5/1346, *Arzneibuchkommentar (European Pharmacopoeia Ph. Eur.; commentary) Gesamtwerk einschliesslich 51. Aktualisierungslieferung*. Stuttgart, Eschborn: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- BRANDSTÄTTER, G., SCHINZEL, S., WURZER, H. 1996. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi. *Digestive Diseases and Sciences*, 41, 1814-1818.

- BRAUN, M.-S. 2011. *Praxis der subkutanen Gabe von Medikamenten und Flüssigkeit bei Palliativstationen, Hospizen und onkologischen Abteilungen - eine Umfrage in Deutschland*. Dissertation, Ludwig Maximilians-Universität, München.
- BREDLAU, A., THAKUR, R., KORONES, D., DWORKIN, R. 2013. Ketamine for Pain in Adults and Children with Cancer: A Systematic Review and Synthesis of the Literature. *Pain Medicine (United States)*, 14, 1505-1517.
- BRICAIRE, F., CASTAING, J., POCIDALO, J., VILDE, J. 1988. [Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration]. *Pathologie Biologie*, 36, 702-5.
- BROWN, J., MCARTHUR, D., MOULSDALE, H. 2007. Subcutaneous Midazolam As a Cause of Extrapyrimal Side Effects in a Patient with Prostate Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34, 111-113.
- BRUERA, E., MICHAUD, M., PARTINGTON, J., BRENNEIS, C., PATERSON, A., MACDONALD, R. 1988. Continuous subcutaneous (CS) infusion of metoclopramide (MCP) using a plastic disposable infusor for the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 3, 105-7.
- BUETLER, M., WILDER-SMITH, H., WILDER-SMITH, H., AEBI, S., CERNY, T., BRENNEISEN, R. 2000. Analgesic action of i.v. morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 84, 97-9.
- BUTTINO, L., COLEMAN, S., BERGAUER, N., GAMBON, C., STANZIANO, G. 2000. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. *Journal of Perinatology*, 20, 359-62.
- CAMPOS, C., GREGORIO, R., GARCÍA-NIETO, R., GAGO, F., ORTIZ, P., ALEMANY, S. 1999. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *European Journal of Pharmacology*, 378, 339-347.
- CAPPER, S., LOO, S., GEUE, J., UPTON, R., ONG, J., MACINTYRE, P., LUDBROOK, G. 2010. Pharmacokinetics of fentanyl after subcutaneous administration in volunteers. *European Journal of Anaesthesiology*, 27, 241-246.
- CARACENI, A., HANKS, G., KAASA, S., BENNETT, M., BRUNELLI, C., CHERNY, N., DALE, O., CONNO, F., FALLON, M., HANNA, M., HAUGEN, D., JUHL, G., KING, S., KLEPSTAD, P., LAUGSAND, E., MALTONI, M., MERCADANTE, S., NABAL, M., PIGNI, A., RADBRUCH, L., REID, C., SJOGREN, P., STONE, P., TASSINARI, D., ZEPPELELLA, G. 2012. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology*, 13, e58-68.
- CHANDLER, S., TRISSEL, L., WEINSTEIN, S. 1996. Combined administration of opioids with selected drugs to manage pain and other cancer symptoms: initial safety screening for compatibility. *Journal of Pain and Symptom Management*, 12, 168-71.
- CLEARY, J., RADBRUCH, L., TORODE, J., CHERNY, N. 2013. Next steps in access and availability of opioids for the treatment of cancer pain: reaching the tipping point? *Annals of Oncology*, 24, xi60-xi64.
- COHEN, O., ZYLBER-KATZ, E., CARACO, Y., GRANIT, L., LEVY, M. 1998. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyron metabolites after a single oral dose of dipyron. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 549-53.
- COOPER-KNOCK, J., AHMEDZAI, S., SHAW, P. 2011. The use of subcutaneous glycopyrrolate in the management of sialorrhoea and facilitating the use of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12, 464-5.

- CORTES, C., NETO, I., HERNANDO, F. 2008. Prospective study of subcutaneous ceftriaxone in patients on palliative care. [Spanish] estudio prospectivo con ceftriaxona subcutanea en pacientes de cuidados paliativos. *Medicina Clinica*, 130, 439.
- CPMP 2003. Guideline on stability testing: Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr. EMEA. London. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf
- DESITIN. 2014. Fachinformation Neurocil® Neurocil® 25 mg/100 mg/Tropfen/Ampullen.
- DESMIDT, T., CONSTANS, T. 2009. Subcutaneous infusion of esomeprazole in elderly patients in palliative care: a report of two cases. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57, 1724-5.
- DGP. 2015. *Entwicklung stat. Hospize und Palliativstationen 1996-2014* [Online]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin DGP e.V. Available: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Entwicklung_Palliativ_und_Hospiz_station%C3%A4r_1996-2014.JPG.
- DICKMAN, A., LITTLEWOOD, C. & VARGA, J. 2011. *The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care*, Oxford, Oxford University Press.
- DIRKS, B., SCHMITZ, E., J., KILIAN, J. 1991. [In vitro drug interactions and their importance in anesthesiologic practice]. *AINS - Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 26, 315-20.
- DOUTRE, S., M., BEYLOT, C., VENDEAUD-BUSQUET, M., BIOULAC-SAGE & P. 1985. [Cutaneous necrosis after subcutaneous administration of gentamycin]. *Therapie*, 40, 266-7.
- DUEMS-NORIEGA, OSCAR, ARIÑO-BLASCO & SERGIO 2015. Subcutaneous fluid and drug delivery: safe, efficient and inexpensive. *Reviews in Clinical Gerontology*, 25, 117-146.
- DUNNE, K., SULLIVAN, K., GARVEY, A., KERNOHAN, G., DIAMOND, A., DUFFY, C., HUTCHINSON, J. 2000. An audit of subcutaneous syringe drivers in a non-specialist hospital. *International Journal of Palliative Nursing*, 6, 214-9.
- EGE, I., FELDMANN, F., LAMBERT, K., MÖLLER, A., NETT, C., PECAR, A., SCHALBABA, S., WAGNER, R. 2009. *PÄD i.v.*, München, Zuckschwerdt Verlag.
- EISENCHLAS, J., GARRIGUE, N., JUNIN, M., SIMONE, G. 2005. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: An open-label study. *Palliative Medicine*, 19, 71-75.
- ELDOR, A., ZYLBER-KATZ, E., LEVY, M. 1984. The effect of oral administration of dipyron on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2 in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26, 171-176.
- ELSALEM, A., BUSH, S., MUNSELL, M., Curry, E., CALDERON, B., PARASKEVOPOULOS, T., FADUL, N., BRUERA, E. 2010. Subcutaneous Olanzapine for Hyperactive or Mixed Delirium in Patients with Advanced Cancer: A Preliminary Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 40, 774-782.
- FARLESS, L., STEIL, N., WILLIAMS, B., BAILEY, F. 2013. Intermittent subcutaneous furosemide: parenteral diuretic rescue for hospice patients with congestive heart failure resistant to oral diuretic. *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 30, 791-2.
- FERNANDEZ-CAMPOS, F., MALLANDRICH, M., CALPENA, A., AYESTARAN, A., LACASA, C. 2013. Stability studies of binary and ternary mixtures containing morphine, midazolam, levomepromazine and hyoscine butylbromide for parenteral administration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, 379-89.

- GALINDO-OCANA, J., ROMERO-MENA, J., CASTILLO-FERRANDO, J., AGUILERA-GONZALEZ, C., BERNABEU-WITTEL, M., OLLERO-BATURONE, M. 2013. Subcutaneous furosemide as palliative treatment in patients with advanced and terminal-phase heart failure. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 3, 7-9.
- GALVEZ, V., O'KEEFE, E., COTIGA, L., LEYDEN, J., HARPER, S., GLUE, P., MITCHELL, P., SOMOGYI, A., DELORY, A., LOO, C. 2014. Long-lasting effects of a single subcutaneous dose of Ketamine for treating melancholic depression: A case report. *Biological Psychiatry*, 76, e1-e2.
- GAUTHIER, D., SCHAMBACH, S., CROUZET, J., SIRVAIN, S., FRAISSE, T. 2014. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44, 275-80.
- GOENAGA, M., MILLET, M., SANCHEZ, E., GARDE, C., CARRERA, J., ARZELLUS, E. 2004. Subcutaneous furosemide. *Annals of Pharmacotherapy*, 38, 1751.
- GOMEZ, M., ARENAS, V., SANJUAN, M., HERNANDEZ, M., ALMENAR, C., TORRES, V. 2007. Stability studies of binary mixtures of haloperidol and/or midazolam with other drugs for parenteral administration. *Journal of Palliative Medicine*, 10, 1306-11.
- GRAFF, J., ARABMOTLAGH, M., CHEUNG, R., GEISSLINGER, G., HARDER, S. 2007. Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: A double-blind, randomized, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*, 29, 438-447.
- GREGER, G. & SCHWENKER, G. 1995. Pharmazeutische Probleme in der kombinierten parenteralen Arzneimitteltherapie. *PZ Prisma*, 2, 259-268.
- GREMAUD, G. & ZULIAN, G. 1998. Indications and Limitations of Intravenous and Subcutaneous Midazolam in a Palliative Care Center. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15, 331-333.
- GRETTON S. & RILEY J. 2008. Morphine metabolites: a review of their clinical effects. *European Journal of Palliative Care*, 15, 110-114.
- GROENER, J., LEHNHOFF, D., PIEL, D., NAWROTH, P., SCHANZ, J., RUDOFISKY, G. 2013. Subcutaneous application of levothyroxine as successful treatment option in a patient with malabsorption. *American Journal of Case Reports*, 14, 48-51.
- GRÜNENTHAL. 2013. Fachinformation Tramal® 50 mg, Injektionslösung, Tramal® 100 mg, Injektionslösung.
- GURPIDE, A., SADABA, B., MARTIN-ALGARRA, S., AZANZA, J., LOPEZ-PICAZO, J., CAMPANERO, M., CABELLO, J., GIL-ALDEA, I., CRUZ, S., GALLEGRO, V., REYNA, C., GARATE, C., BLANCO-PRIETO, M., CEBALLOS, J., GARCIA-FONCILLAS, J., PEREZ-GRACIA, J. 2007. Randomized crossover pharmacokinetic evaluation of subcutaneous versus intravenous granisetron in cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Oncologist*, 12, 1151-5.
- HAFNER, K. 2013. *Off-Label-Use von Arzneimitteln in der Palliativmedizin*. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- HALL, E. 1993. Subcutaneous diclofenac: an effective alternative? *Palliative Medicine*, 7, 339-40.
- HARB, G., LEBEL, F., BATTIKHA, J., THACKARA, J. 2010. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Current Medical Research and Opinion*, 26, 279-288.
- HARDY, J., QUINN, S., FAZEKAS, B., PLUMMER, J., ECKERMANN, S., AGAR, M., SPRUYT, O., ROWETT, D., CURROW, D. 2012. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 3611-3617.

- HARDY, J., O'SHEA, A., WHITE, C., GILSHENAN, K., WELCH, L., DOUGLAS, C. 2010. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 40, 111-6.
- HASSELSTROM, J., ERIKSSON, S., PERSSON, A., RANE, A., SVENSSON, J., SAWE, J. 1986. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 29, 289-297.
- HINZ, B., CHEREMINA, O., BACHMAKOV, J., RENNER, B., ZOLK, O., FROMM, M., BRUNE, K. 2007. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *The FASEB Journal*, 21, 2343-51.
- HONARMAND, A., SAFAVI, M., KARAKY, H. 2012. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low-dose ketamine suppresses postoperative pain after appendectomy. *Journal of Pain Research*, 5, 1-6.
- HUGEL, H., ELLERSHAW, J., GAMBLE, M. 2006. Respiratory tract secretions in the dying patient: A comparison between glycopyrronium and hyoscine hydrobromide. *Journal of Palliative Medicine*, 9, 279-284.
- HUI, D., XU, A., FRISBEE-HUME, S., CHISHOLM, G., MORGADO, M., REDDY, S., BRUERA, E. 2014. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: A preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47, 209-217.
- HUNT, R., FAZEKAS, B., THORNE, D., BROOKSBANK, M. 1999. A Comparison of Subcutaneous Morphine and Fentanyl in Hospice Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 18, 111-119.
- ICH 2005. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1) In: ICH (ed.). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
- JABALAMELI, M., SARYAZDI, H., MASSAHIPOUR, O. 2010. The effect of subcutaneous dexamethasone added to bupivacaine on postcesarean pain: A randomized controlled trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 35, 21-26.
- JANSEN, M. 2006. *Morphine gel*. *Palliativedrugs.com bulletin board message*. [Online]. Available: www.palliativedrugs.com/forum/read.php?f=1&i=9271&t=9189.
- JANSSEN. 2013. Fachinformation Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml.
- JANSSEN. 2014. Fachinformation Dipidolor®.
- KANEISHI, K., KAWABATA, M., MORITA, T. 2015. Single-Dose Subcutaneous Benzodiazepines for Insomnia in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49, e1-e2.
- KENNETT, A., HARDY, J., SHAH, S., A'HERN, R. 2005. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 13, 715-721.
- KHODAI, L. 2008. *Hemmung humaner NMDA-Rezeptoren durch Metamizol und dessen Metabolit 4-Aminoantipyrin*. Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.
- KINNUNEN, H., MRSNY, R. 2014. Improving the outcomes of biopharmaceutical delivery via the subcutaneous route by understanding the chemical, physical and physiological properties of the subcutaneous injection site. *Journal of Controlled Release*, 182, 22-32.
- KINTZEL, P., CHASE, S., THOMAS, W., VANCAMP, D., CLEMENTS, E. 2009. Anticholinergic medications for managing noisy respirations in adult hospice patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66, 458-464

8. Literatur

- KLAUSER, C., FOX, N., ISTWAN, N., RHEA, D., REBARBER, A., DESCH, C., PALMER, B., SALTZMAN, D. 2011. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *American Journal of Perinatology*, 28, 715-21.
- KRAJNIK, M., FINLAY, I. & ZYLICZ, Z. 1998. Opioids affect inflammation and the immune system. *Pain Reviews*, 5, 147–154.
- KRONENBERG, R. 2002. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 16, 27-35.
- KRÖTSCH, U., KROß, W., TRAPMANN, H. 1975. Untersuchungen zur Stabilität und zur Hydrolyse von Metamizol in wässrigen galenischen Zubereitungen. *Pharmazeutische Zeitung*, 120, 1502-1504.
- LABBÉ. 2015. *Stabilis* [Online]. Available: <http://www.stabilis.org/>.
- LEVY, M., BRUNE, K., ZYLBER-KATZ, E., COHEN, O., CARACO, Y., GEISSLINGER, G. 1998. Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 64, 117-122.
- LIEBISCH, B., BRUNE, K. 1993. Metamizol in Infusionslösungen - Kann es mit anderen Arzneistoffen gemischt werden? *Krankenhauspharmazie*, 14, 157-161.
- LINDENA, G. 2014. Hospiz und Palliativerhebung Bericht (HOPE) 2014. Kleinmachnow: Clara Clinical Analysis, Research and Application. Available: www.hope-clara.de [Accessed 26.12.2015]
- LO, S., SZE, W., YUEN, K., WONG, C., TUNG, S. 2012. Improve cancer pain control by continuous subcutaneous ketamine infusion: A retrospective case review of ketamine treatment protocol in an oncology center. *Journal of Pain Management*, 5, 7-14.
- LOGEROT, S., BAUDRANT-BOGA, M., LEHMANN, A., SCHIR, E., DUMOLARD, A., ALIBEU, J., HODAJ, H., DOMINICI, C. 2013. Treatment with sub-cutaneous ketamine in fibromyalgia outpatients: What can we learn from our current practices? A retrospective observational study at Grenoble University Hospital. [French] Prise en charge ambulatoire des patients atteints de fibromyalgie par ketamine par voie sous-cutanee: Que nous apprend la pratique ? Etude retrospective observationnelle au CHU de Grenoble. *Douleurs*, 14, 75-85.
- LOPEZ-SACA, J., VAQUERO, J., LARUMBE, A., URDIROZ, J., CENTENO, C. 2013. Repeated Use of Subcutaneous Levetiracetam in a Palliative Care Patient. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- LOUGHNER, J., ABULAFIA, O., SAHASRABUDHE, O. 1993. Lack of vesicant activity of ondansetron. *Annals of Pharmacotherapy*, 27, 1140-1.
- MAZOIT, J.-X., SANDOUK, P., ZETLAOUI, P., SCHERMAN, J.-M. 1987. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesthesia and Analgesia*, 66, 293–298.
- MCCABE, H., MARAVEYAS, A. 2003. Subcutaneous Levomepromazine Rescue (SLR) for High Grade Delayed Chemotherapy-induced Emesis (DCIE). *Anticancer Research*, 23, 5209-5212.
- MCCALLUM, R., VALENZUELA, G., POLEPALLE, S., SPYKER, D. 1991. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical efficacy and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258, 136-42.
- MCQUAY, H. J., CARROL, D., FAURA, C. C., GAVAGHAN, D. J., HAND, C. W. & MOORE, R. A. 1990. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48, 236–244.

- MEDUSA-NHS 2013. Tramadol monograph - medusa NHS Injectable Medicines Guide. 18.12.2013. Available: <http://medusa.wales.nhs.uk/> [Accessed 27.12.2015].
- MEDUSA-NHS 2014. Levetiracetam monograph - medusa NHS Injectable Medicines Guide. 14.02.2014. Available: <http://medusa.wales.nhs.uk/> [Accessed 27.12.2015].
- MEDUSA-NHS 2015. Pantoprazole monograph - medusa NHS Injectable Medicines Guide. 01.03.2015. Available: <http://medusa.wales.nhs.uk/> [Accessed 27.12.2015].
- MELIN-COVIAUX, F., HARY, L., HURTEL, S., ANDREJAK, M., GRUMBACH, Y. 2000. A comparative pharmaco-clinic study of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration in the elderly. [French] Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanee et intraveineuse chez la personne agee. *Revue de Geriatrie*, 25, 337-347.
- MERCADANTE, S., LODI, F., SAPIO, M., CALLIGARA, M., SERRETTA, R. 1995. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10, 564-8.
- MERCK. 2012. Fachinformation Morphin Merck® 10 mg/- 20 mg.
- MERCK. 2013. Fachinformation Fortecortin® Inject 4/8/40/100 mg.
- MEYER, V. 2004. *Praxis der Hochleistungsflüssigchromatographie*, Weinheim, Wiley-VCH.
- MILLER, S., PETERSON, M., ABBOTT, F., MADDOCKS, I., PARKER, D., MCLEAN, S. 1995. Plasma concentrations of fentanyl with subcutaneous infusion in palliative care patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 553-6.
- MINODA, Y., YOSHIMINE, K., NAGATA, E., SAKAMOTO, M., TAKEHARA, A., KANMURA, Y. 2005. Postoperative pain management using subcutaneous fentanyl and ketamine after abdominal gynecologic surgery. [Japanese]. *Japanese Journal of Anesthesiology*, 54, 1125-1128.
- MORO, C., SIRONI, P., BERARDI, E., BERETTA, G., LABIANCA, R. 2005. Midazolam for Long-Term Treatment of Intractable Hiccup. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29, 222-223.
- MÜLLER, H.-J., BERG, J. 1998. Stabilitätsstudie zu Metamizol-Natrium im PVC Infusionsbeutel. *Krankenhauspharmazie*, 19, 229-234.
- MÜLLER, S. 2009. *Stabilität von binären Arzneistoffkombinationen in Schmerzmittelreservoirern zur kontinuierlichen parenteralen Applikation*. Dissertation Dr. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg.
- MÜLLER, S., TRITTLER, R., STREHL, E. 2009. Hydromorphone and Dipyrone in PCA-devices: is it still a therapy with Hydromorphone? *2nd PharmSciFair*. Nizza.
- MULVENNA, M., P., REGNARD, C. 1992. Subcutaneous ondansetron. *Lancet*, 339, 1059.
- MUNDIPHARMA. 2014. Fachinformation Palladon® injekt 20 mg/ml, 50 mg/ml.
- MUNDIPHARMA. 2015a. Fachinformation MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma®.
- MUNDIPHARMA. 2015b. Fachinformation Palladon® injekt 2 mg/10 mg/100 mg.
- NAUCK, F., OSTGATHE, C., KLASCHIK, E., BAUSEWEIN, C., FUCHS, M., LINDENA, G., NEUWOHNER, K., SCHULENBERG, D., RADBRUCH, L. 2004. Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. *Palliative Medicine*, 18, 100-7.
- NEGRO, S., REYES, R., AZUARA, L., SANCHEZ, Y., BARCIA, E. 2006. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *International Journal of Pharmaceutics*, 307, 278-84.
- NPC 2010. Mixing of medicines prior to administration in clinical practice *In: NHS/NPC* (ed.). Liverpool: National Prescribing Centre. Available: <http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20140627111725/http://www.npc.nhs>

8. Literatur

- .uk/improving_safety/mixing_meds/resources/mixing_of_medicines.pdf [Accessed 12.12.2015].
- O'NEILL, M. 1994. Subcutaneous infusions-a medical last rite. *Palliat Med*, 8, 91-3.
- OSBORNE, R., JOEL, S. & SLEVIN, M. 1986. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *British Medical Journal*, 292, 1548–1549.
- OSHIMA, E., TEI, K., KAYAZAWA, H., URABE, N. 1990. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 37, 385-6.
- PALLIATIVEDRUGS.COM. 2015. *Syringe Driver Survey Database* [Online]. Available: www.palliatedrugs.com.
- PALLMEDICAL 2007. Bedeutung von Partikeln und Inkompatibilitäten in der Infusionstherapie. *PallMedical GmbH*.
- PECKING, M., MONTESTRUC, F., MARQUET, P., WODEY, E., HOMERY, C., DOSTERT, P. 2002. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 357-62.
- PEREZ, M., DECAUDIN, B., CHAHLA, A., NELKEN, B., BARTHELEMY, C., LEBUFFE, G., ODOU, P. 2015. In vitro analysis of overall particulate contamination exposure during multidrug IV therapy: impact of infusion sets. *Pediatric Blood & Cancer*, 62, 1042-7.
- PFIZER. 2013. Fachinformation Tavor® pro injektion 2 mg.
- PH.EUR., (Europäisches Arzneibuch), 2014a. 2.9.20 Partikelkontamination – Sichtbare Partikeln. Ph. Eur. 8. Ausgabe, Grundwerk 2014
- PH.EUR., (Europäisches Arzneibuch), 2014b. 8.0/0097 Morphin-Hydrochlorid. Ph. Eur. 8. Ausgabe, Grundwerk 2014
- PH.EUR., (Europäisches Arzneibuch)2014c. 8.0/0520 Parenteralia. Ph. Eur. 8. Ausgabe, Grundwerk 2014
- PH.EUR., (Europäisches Arzneibuch) 2014d. 8.1/1346 Metamizol-Natrium-Monohydrat. Ph. Eur. 8. Ausgabe, Grundwerk 2014
- PH.EUR., (Europäisches Arzneibuch), 2014d. 2.9.19 Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln. Ph. Eur. 8. Ausgabe, Grundwerk 2014
- PORZIO, G., AIELLI, F., NARDUCCI, F., CANNITA, K., PICCOLO, D., MARCHETTI, P. 2004. Pruritus in a patient with advanced cancer successfully treated with continuous infusion of granisetron. *Supportive Care in Cancer*, 12, 208-209.
- RATIOPHARM. 10.4.2007 2007. RE: persönliche Mitteilung Joachim Hildebrandt.
- RATIOPHARM 2010. Physikalisch-chemische Eigenschaften von flüssigen Arzneiformen.
- RATIOPHARM. 2014. Fachinformation Ketamin-ratiopharm® 50/100/500 mg O.K. Injektionslösung, Ketamin-ratiopharm® 500 mg/10 ml Injektionslösung.
- RECKITT-BENCKISER. 2014. Fachinformation Temgesic®
- REGNARD, C. & TWYXCROSS, R. 1984. Metabolism of narcotics (letter). *British Medical Journal*, 288, 860.
- REICHMANN, P., KIRKBRIDE, S. 2012. Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy. *Managed Care*, 21, 44-7.
- REIMANN, H. 2000. Freigabe- und Laufzeitspezifikation. *Pharmazeutische Zeitung*, 2000.
- RÉMI, C., ALBRECHT, E. 2014a. Subcutaneous use of baclofen. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48, e1-3.
- RÉMI, C., BAUSEWEIN, C, TWYXCROSS, R., WILCOCK, A., HOWARD, P. (eds.) 2015a. *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*, München: Urban & Fischer.

- RÉMI, C., BAUSEWEIN, C. 2006. Kompatibilität Morphin und Metamizol. *6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin*. Hamburg.
- RÉMI, C., LORENZL, S., VYHNALEK, B., RASTORFER, K., FEDDERSEN, B. 2014b. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 28, 371-7.
- RÉMI, C., ZWANZIG, V., FEDDERSEN, B. 2015b. Subcutaneous Use of Lacosamide. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51, e2–e4
- REYMOND, L., CHARLES, A., M., BOWMAN, J., TRESTON, P. 2003. The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients. *Medical Journal of Australia*, 178, 486-489.
- RIBEIRO, M. D., JOEL, S. P. & ZEPPELELLA, G. 2004. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27, 434–9.
- ROCHE. 2015. Fachinformation Dormicum Injektionslösung.
- ROSARIO, D., BENÍTEZ, M., MARTÍN, SALINAS, A., ORTEGA, MARTÍN, J., FERIA, M. 2001. Temporary Sedation with Midazolam for Control of Severe Incident Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21, 439-442.
- SAFAVI, M., HONARMAND, A., NEMATOLLAHY, Z. 2011. Pre-Incisional Analgesia with Intravenous or Subcutaneous Infiltration of Ketamine Reduces Postoperative Pain in Patients after Open Cholecystectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pain Medicine*, 12, 1418-1426.
- SALOMONE, S., PIAZZA, C., VITALE, C., CARDI, F., GUGLIOTTA, B., DRAGO, F. 2014. Pharmacokinetics of a new subcutaneous diclofenac formulation administered to three body sites: quadriceps, gluteus, and abdomen. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 52, 129-34.
- SANDOUK, P., SERRIE, A., SCHERRMANN, J., LANGLADE, A., BOURRE, J. 1991. Presence of morphine metabolites in human cerebrospinal fluid after intracerebroventricular administration of morphine. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacology*, 16, 166–171.
- SANOFI. 2014. Fachinformation Novalgin® Injektionslösung.
- SANOFI. 2015. Fachinformation L-Polamidon® Injektionslösung 2,5 mg/5 mg.
- SANTANA, G., FLORO, R., TRELIS, B. 2003. Use of subcutaneous infusion pumps in geriatric patients with non-malignant conditions in their last days of life. [Spanish]. *Medicina Paliativa*, 10, 133-135.
- SCHLUNK, T., FRIESS, D., WINTERHALDER., D. 1994. Kontinuierliche subkutane Schmerztherapie mit peripher und zentral wirkenden Analgetika. *Die Medizinische Welt*, 45, 553-558.
- SCHWABE, U., PAFFRATH, D. 2010. Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- SHEPHARD, D. A. 1977. Principles and practice of palliative care. *Canadian Medical Association Journal*, 116, 522-6.
- SMITH, H. S. 2008. Peripherally-acting opioids. *Pain Physician*, 11, S121–32.
- STOREY, P., HILL, H., LOUIS, S., TARVER, E. 1990. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*, 5, 33-41.
- TAILLANDIER, J., MANIGAND, G., FIXY, P., DUMONT, D. 1984. [Skin necrosis induced by subcutaneous gentamicin]. *La Presse Médicale*, 13, 1574-5.
- TAKEDA. 2014. Fachinformation Pantozol® i.v. 40 mg.

8. Literatur

- TAN, H., CHENG, T., KUO, H., TSENG, J., CHUNG, C., WU, I., HSIAO, T., YANG, C., 2007. Preincisional subcutaneous infiltration of ketamine suppresses postoperative pain after circumcision surgery. *Clinical Journal of Pain*, 23, 214-218.
- THOMPSON, P., BINGHAM, S., ANDREWS, P., PATEL, N., JOEL, S., SLEVIN, M. 1992. Morphine-6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. *British Journal of Pharmacology*, 106, 3-8.
- TRISSEL, L.A. 2013. *Handbook on Injectable Drugs*, Maryland, USA, American Society of Health System Pharmacists.
- TRITTLER, R. 2011. *Metamorphine - a new opioid?* [Online]. Albert-Ludwigs-University Freiburg. Available: <http://www.zft.uni-freiburg.de/objekte/dateien/techoffers/lifescience/zee20050912> [Accessed 8.8.2011].
- TWYLCROSS R. & WILCOCK A. (EDS) 2011. *Palliative Care Formulary* Nottingham, palliativedrugs.com.
- UCB. 2014. Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- VANNUCCHI, G., CAMPI, I., COVELLI, D., FORZENIGO, L., BECK-PECCOZ, P., SALVI, M. 2013. Treatment of pretibial myxedema with dexamethazone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid*, 23, 626-632.
- VERMA, K., SILVA, D., KUHL, R. 2004. Diuretic Effects of Subcutaneous Furosemide in Human Volunteers: A Randomized Pilot Study. *Annals of Pharmacotherapy*, 38, 544-549.
- VERMEIRE, A., REMON, J. 1998. Compatibility and stability of morphine in binary admixtures with haloperidol, midazolam, dexamethasone or methylprednisolone. *International Journal of Pharmaceutics*, 174, 157-177.
- VERMEIRE, A., REMON, J. 1999. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *International Journal of Pharmaceutics*, 177, 53-67.
- VERMEIRE, A. & REMON, J. 1999a. Stability and compatibility of morphine. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, 17-51.
- WALKER, J, LANE, P, MCKENZIE, C. 2010. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. *International Journal of Palliative Nursing*, 16, 494-8.
- WALKER, P., NEUHAUSER, N., TAM, H., WILLEY, S., PALMER, L., BRUERA, E., PRINCE, A. 2005. Subcutaneous administration of cefepime. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30, 170-4.
- WATANABE, S., PEREIRA, J., HANSON, J., BRUERA, E. 1998. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 16, 323-6.
- WATTERSON, G., HOWARD, R., GOLDMAN, A., WATTERSON, G., HOWARD, R., GOLDMAN, A. 2004. Peripheral opioids in inflammatory pain. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 679-81.
- WEBSTER, R. L., WALKER, J.M. 2006. Safety and efficacy of prolonged outpatient ketamine infusions for neuropathic pain. *American Journal of Therapeutics*, 13, 300-5.
- WESTERLING, D., HOGLUND, P., LUNDIN, S., SVEDMAN, P. 1994. Transdermal administration of morphine to healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37, 571-6.
- WHO 2002. *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*, Geneva, World Health Organization.

- WHO 2009. Annex 2: Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products *In: ORGANISATION, W. H. (ed.) Forty-third report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations.*
- WHO 2013a. Essential medicine in palliative care: executive summary.
- WHO 2013b. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. World Health Organisation
- WILCOCK, A., TWY-CROSS, R. 1996. Midazolam for intractable hiccup. *Journal of Pain and Symptom Management*, 12, 59-61.
- WOLTERS KLUWER 2015. Facts and Comparisons® eAnswers Trissel's IV-Chek™. Clinical Drug Information Wolters Kluwer.
- XU, A., TRISSEL L.A. 2008. *Stability-Indicating HPLC Methods for drug analysis*, London, Pharmaceutical Press.
- ZACHARIAS, H., RAW, J., NUNN, A., PARSONS, S., JOHNSON, M. 2011. Is there a role for subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end-stage heart failure? *Palliative Medicine*.
- ZYLBER-KATZ, E., GRANIT, L., LEVY, M. 1992. Formation and excretion of dipyrone metabolites in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 187-191.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Mischinfusionen in der Palliativmedizin

Kompatibilität und Stabilität palliativmedizinisch-relevanter Arzneimittelmischungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Starnberg, den 24.02.2016

Constanze Rémi