



Stabilität von ternären Mischinfusionen zur patientenkontrollierten Schmerztherapie

„Pain is a fact, misery is an option“

Ksenija Gorenc

11.11.2016

16. Symposium „Herstellung in der Krankenhausapotheke“ ADKA Berlin

Überblick

Schmerzkontrolle

PCA-Therapie

Off-label-Anwendung

Stabilität von ternären PCA-Mischinfusionen

Schmerzkontrolle

Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Sinneserfahrung... (IASP 1979)

Nozizeption + individuelle Bewertung = Schmerz

Stärkste Stressoren sind Unkontrollierbarkeit und Hilflosigkeit (Dickerson & Kemeuy 2004, Mason 1968)

Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Patient kontrolliert seine Schmerztherapie innerhalb der vom Arzt festgelegten Grenzen selbst

Verminderung von Angst und Hilflosigkeit

Steigerung Autonomie, Aktivität und Lebensqualität

Oral, inhalativ, transdermal und als kontinuierliche Infusion

PCIA, PCSA, PCEA



<http://www.krankenhaus-zentral-einkauf.de/page.php?p=2772&n=2759|2762|2772>



http://www.a-b-f.de/ABF_Versorgungsmanagement_PCA_Schmerztherapie.abf?ActiveID=1106

PCA-Pumpen

Vorteil

Optimale und schnelle Anpassung der Dosis

An individuelle Schmerzintensität

Ohne zeitliche Verzögerung

Kontinuierliche Basalrate und Selbstapplikation von Boli

Bedarfsgerechte und effektive Schmerztherapie

Nachteil

Infektionsrisiko

Hoher Pflegeaufwand

Patienten-/ Angehörigenschulung

...Off-label-Anwendung!

Off-Label-Anwendung von Mischinfusionen

Wirkstoff	mg im Gesamt-Reservoir	Gesamt-Inhalt Reservoir ml NaCl 0,9%	mg/ml	Start-Flussrate ml/h	Start-Flussrate mg/h
Levomopromazin	75	300	0,25	2,1	0,525
Dexamethason	48	300	0,16	"	0,336
Dimenhydrinat	1116	"	3,72	"	7,812

Bei gleichbleibender Fällung:

Dosierung anpassen (bei vermehrten Schmerzen bzw. Überdosierungszeichen):	Änderung der Flussrate +/- ml/h	Flussrate Minimum ml/h	Flussrate Maximum ml/h

Opioidperfusion Soma-Pumpe

Änderungen	Opioidperfusion	mg/ml	Start-Flussrate ml/h	Start-Flussrate mg/h
3,0	Medikament			
0	1. Morphin	50	2	100
1,5	2. Ketamin	1	2000	3
1,5	3. Ketamin	1	50	3
5	4.			
30	5.			

Baserate (ml/h) 1,5
Bolus (ml) 3
Sperrzeit (min) 30
Reservoir (ml) 50

Protokoll: PDK

Lage: LIC NIC

geturnelt: ja nein

gelegt an: ja nein

von: ja nein

Parikationsversuche: nicht nötig ja

Duraperforation: ja nein

Peristhasien: ja nein

Sonstiges:

Opioidperfusion Soma-Pumpe

Änderungen	Opioidperfusion	mg/ml	Gesamtinhalt
3,0	Medikament		
0	1. Hydromorphon	0,5	25
1,5	2. Metamitrol	60	3000
1,5	3. Fortacortin	0,2	10
30	4.		
	5.		

Baserate (ml/h) 1,5
Bolus (ml) 1,5
Sperrzeit (min) 15
Reservoir (ml) 50

Sonstiges: p.o. L-Polividon, Sevedol, Fortacortin, Metamitrol

Protokoll: PDK

Lage: LIC NIC

geturnelt: ja nein

gelegt an: ja nein

von: ja nein

Parikationsversuche: nicht nötig ja

Duraperforation: ja nein

Peristhasien: ja nein

Sonstiges:

Schmerzperfusion-p...

Wirkstoff	mg im Gesamt-Reservoir	Gesamt-Inhalt Reservoir ml NaCl 0,9%	mg/ml	Start-Flussrate ml/h	Start-Flussrate mg/h
Pallaton	40	300	0,133	2,2	0,266
NOVOMGIN	18000	"	60	"	120
Analol	6	"	0,02	"	0,04
Dexamethason	24	"	0,08	"	0,16

Bei gleichbleibender Fällung:

Dosierung anpassen (bei vermehrten Schmerzen bzw. Überdosierungszeichen):	Änderung der Flussrate +/- ml/h	Flussrate Minimum ml/h	Flussrate Maximum ml/h
	+/- 0,2	1,7	

CA / Opioidperfusion

Änderungen	Opioidperfusion	mg/ml	Gesamtinhalt
3,0	Medikament		
0	1. NSI	2	600mg
1,5	2. Novalgin	8	2400mg
5	3. HCP	0,6	180mg
30	4. Folkuorth	0,6	48mg
	5.		

Baserate (ml/h) 1,9
Bolus (ml) 3,8
Sperrzeit (min) 60
Reservoir (ml) 300

Sonstiges: Pegavus Plus Pumpe

Protokoll: PDK

Lage: LIC NIC

geturnelt: ja nein

gelegt an: ja nein

von: ja nein

Parikationsversuche: nicht nötig ja

Duraperforation: ja nein

Peristhasien: ja nein

Sonstiges:

Wieso off-label-Anwendung?

Fachinformation

Keine Empfehlung zur
Beimischung

Lagerung bis $<30^{\circ}\text{C}$

Applikation der Infusion
innerhalb 24h

Praxis

≤ 6 Komponenten

Metamizol

Variable pH-Stabilität

Dosierung an Löslichkeitsgrenze

Hohe Temperatur bis $>40^{\circ}\text{C}$

Applikationszeitraum ≤ 3 Wochen

Stabilität ternärer Mischinfusionen

Arzneimittelsicherheit

Validierung des Herstellungsprozesses für Schmerzreservoir in der Apotheke des UKF.

Das simulierte Worst-case-Szenario entspricht den Anforderungen des Arzneibuches.

Die Qualität der Rezeptur ist durch den Herstellungsprozess gesichert.

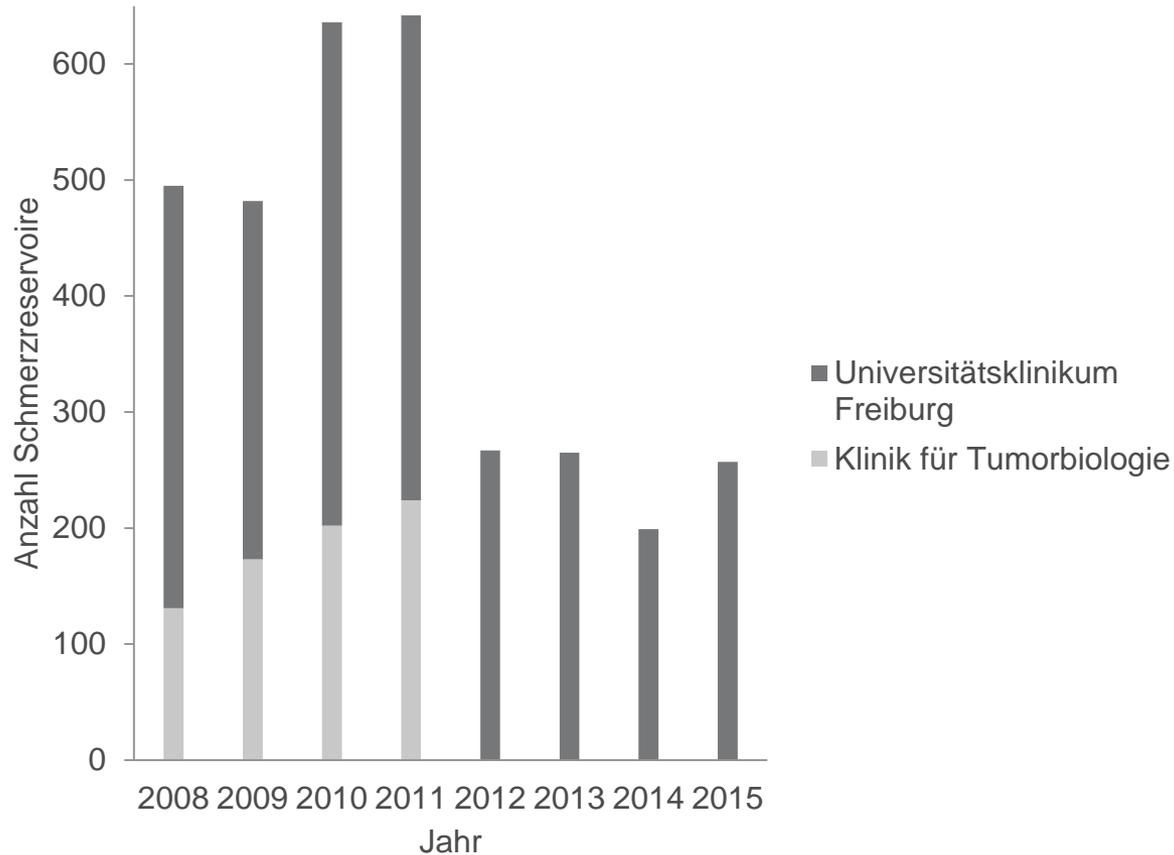
Mikrobiologische Stabilität

Sterilitätstest nach Arzneibuch

Die in der Apotheke des UKF unter kontrollierten Bedingungen aseptisch hergestellten Schmerzreservoir sind 4 Wochen mikrobiologisch haltbar.

Schmerzdatenbank

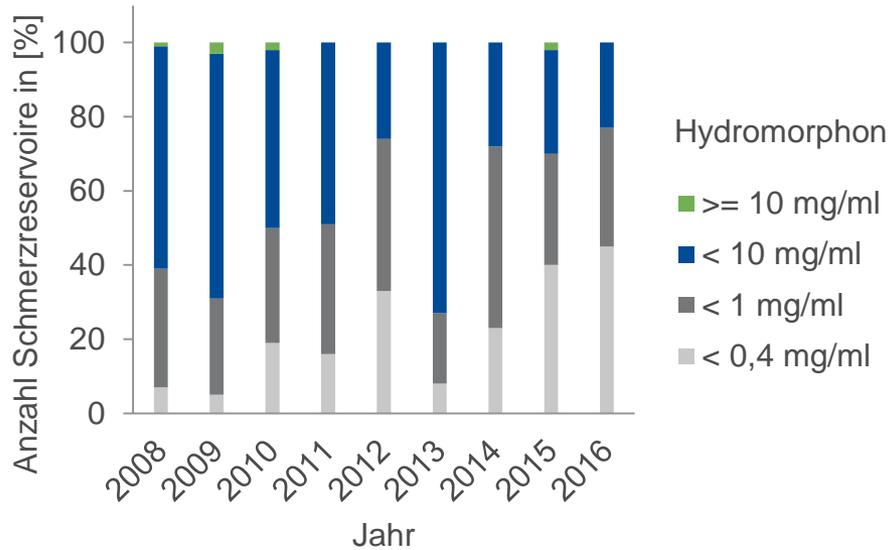
Aus praktischer Erfahrung gewonnene Stabilitätsdaten



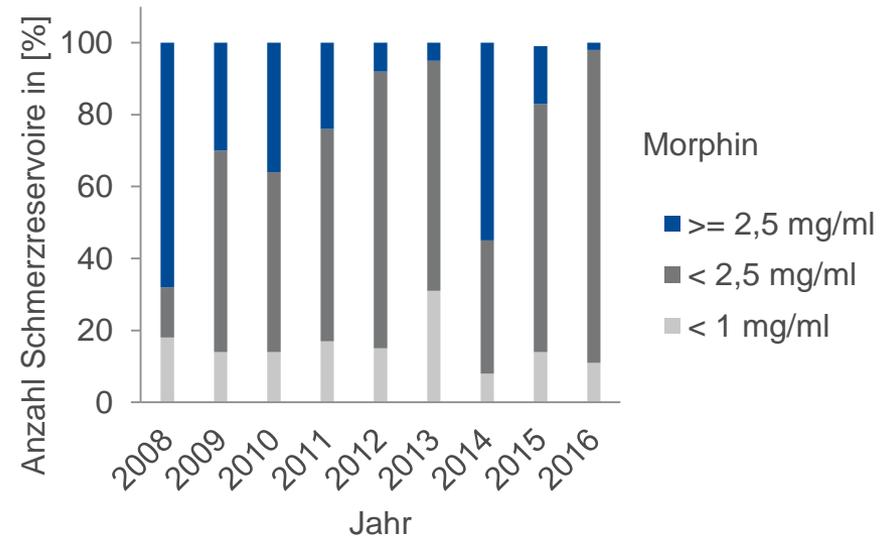
Produktionszahlen Schmerzreservoir 2008-2015

Schmerzdatenbank

Aus praktischer Erfahrung gewonnene Stabilitätsdaten



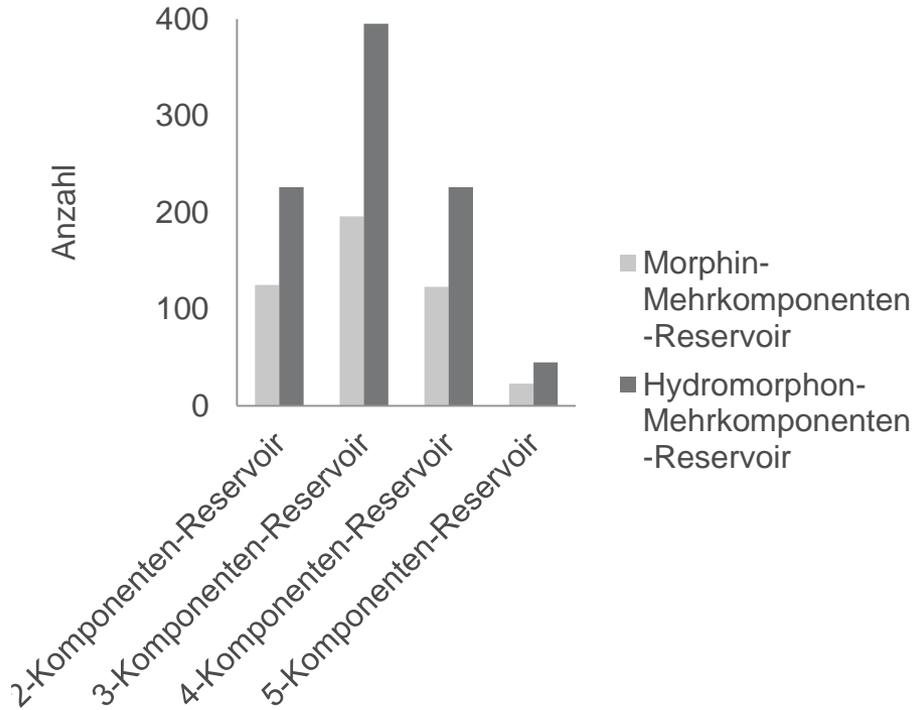
Konzentrationsbereiche Hydromorphon in [%] pro Jahr



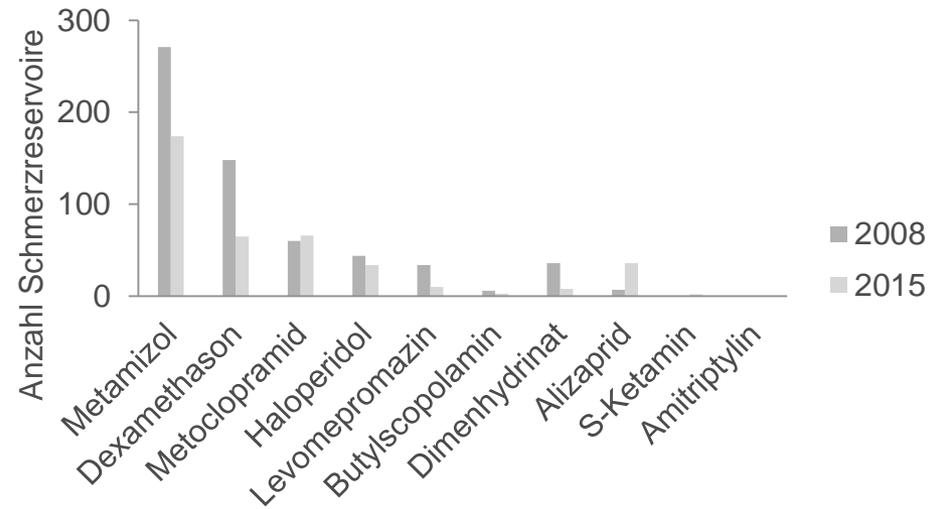
Konzentrationsbereiche Morphin in [%] pro Jahr

Schmerzdatenbank

Aus praktischer Erfahrung gewonnene Stabilitätsdaten



Anzahl 2- bis 5-Komponenten-Reservoirs im Zeitraum 2008 bis 2015



Anteil Adjuvantien und Koanalgetika 2008 und 2015

Stabilität ternärer Mischinfusionen

Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason

Morphin-Metamizol-Dexamethason

Hydromorphon-Metamizol-Haloperidol

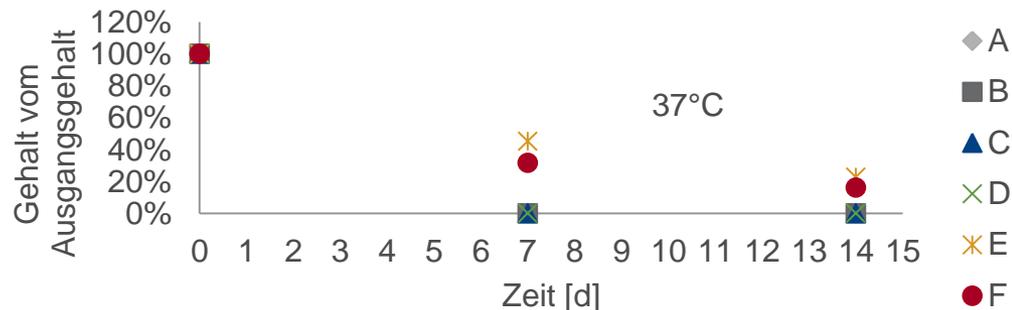
Morphin-Metamizol-Haloperidol

Untersuchung ternäre Mischinfusionen

Vergleich mit binären Mischinfusionen

Gehaltsabnahme des Opioids abhängig von der Lagerungstemperatur

Beispiel: Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason-Schmerzreservoir



Gehaltsabnahme Hydromorphon in Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason-Mischinfusionen

Schmerz-reservoir	Hydromorphon [mg/ml]	Metamizol [mg/ml]	Dexamethason [mg/ml]
A,a	0,4	83,3	0,01
B,b	0,4	83,3	0,32
C,c	1,0	60,0	0,01
D,d	1,0	60,0	0,32
E,e	10,0	60,0	0,01
F,f	10,0	60,0	0,32
A-F = Walkmed-Reservoir (PVC)		a-f = Pegaset-Reservoir (EVA)	

Untersuchung ternäre Mischinfusionen

Experimentell gewonnene Stabilitätsdaten

Mischung	Hydromorphon-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Dexamethason-Konzentration [mg/ml]	Hydromorphon-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	0,4	83,3		0	0
A/a	0,4	83,3	0,01	0	0
B/b	0,4	83,3	0,32	0	0
Binär	1	60		0	1
C/c	1	60	0,01	0	0
D/d	1	60	0,32	0	0
Binär	10	60		0	4
E/e	10	60	0,01	0	0
F/f	10	60	0,32	0	0

Haltbarkeit der Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason-Mischinfusionen bei Lagerung bei Raumtemperatur 15-25 °C

Mischung	Hydromorphon-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Dexamethason-Konzentration [mg/ml]	Hydromorphon-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär	0,4	83,3		0	0
A/a	0,4	83,3	0,01	0	0
B/b	0,4	83,3	0,32	0	0
Binär	1	60		0	0
C/c	1	60	0,01	0	0
D/d	1	60	0,32	0	0
Binär	10	60		0	1
E/e	10	60	0,01	0	0
F/f	10	60	0,32	0	0

Haltbarkeit der Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason-Mischinfusionen bei Lagerung im Brutschrank bei 37 °C

Untersuchung ternäre Mischinfusionen

Experimentell gewonnene Stabilitätsdaten

Mischung	Hydromorphon-Konzentration [mg/ml]	Metamizol-Konzentration [mg/ml]	Dexamethason-Konzentration [mg/ml]	Hydromorphon-Gehalt vom Ausgangsgehalt [d]	
				>90%	>80%
Binär [Müller et al. 2009]	0,4	83,3		7	21
Binär Ansatz 2	0,4	83,3		2	8
A/a, Ansatz 1	0,4	83,3	0,01	0	14
A/a, Ansatz 2	0,4	83,3	0,01	0	1
B/b Ansatz 1	0,4	83,3	0,32	0	0
B/b Ansatz 2	0,4	83,3	0,32	2	14
Binär	1	60		7	14
C/c	1	60	0,01	14	14
D/d	1	60	0,32	14	14
Binär	10	60		3	14
E/e	10	60	0,01	14	14
F/f	10	60	0,32	14	14

Haltbarkeit der Hydromorphon-Metamizol-Dexamethason-Mischinfusionen bei Lagerung im Kühlschrank bei 2-8 °C

Untersuchung ternäre Mischinfusionen

Vergleich mit binären Mischinfusionen

In den meisten Fällen verhalten sich die untersuchten ternären wie die binären Mischinfusionen (Müller et al. 2009)

Je nach Konzentrationsverhältnis und Lagerungstemperatur zwischen 0 und 14 Tagen haltbar.

Dexamethason ist stabil, Haloperidol nimmt über die Zeit ab.

Haltbarkeit ist abhängig von der Stabilität des Opioids

Schmerzreservoirs müssen gut entlüftet und unter Lichtschutz im Kühlschrank bis zum Applikationszeitpunkt gelagert werden

Untersuchung ternäre Mischinfusionen

Vergleich mit binären Mischinfusionen

Ternäre Hydromorphon-Metamizol-Mischinfusionen

mit der niedrigsten Opioid-Konzentration

bei Lagerung im Kühlschrank

sind kürzer haltbar

als die entsprechenden binären Mischinfusionen.

Superfusionsexperimente

Neurotransmitter-Freisetzung durch Metamorphin

In Kooperation mit
Neurophysiologie/Sektion Klinische Neuropharmakologie
am Neurozentrum, Uniklinik Freiburg

Arbeitsgruppe Prof. Feuerstein

In Zusammenarbeit mit Medizindoktorand
Sven Windhorst



Superfusion

Präparation Gewebe

Isolierung Synaptosomen

Inkubation mit Tritium- markiertem Neurotransmitter

Transfer Synaptosomenzubereitung in Superfusionskammer

Vorperfusion mit Puffer, (pH 7,4; 37°C)

Zugabe der Test- und Kontrollsubstanz

Chemische oder elektrische Stimulierung der Synaptosomen

Sammlung freigesetzter Neurotransmitter in Fraktionen

Zählung Neurotransmitter



Hinweise Wirkmechanismus Metamorphin

Metamorphin zeigt keinen Effekt auf die GABA-Freisetzung in RC und HC

Metamorphin zeigt keinen Effekt auf Glutamatfreisetzung in RC

Metamorphin reduziert möglicherweise die Glutamatfreisetzung in HC