

Deklaration von Infusionslösungen

Infusionslösungen sollten generell so deklariert werden, dass der Anwender möglichst einfach aber trotzdem umfassend über den Inhalt informiert wird. Die von Seiten der Behörde geforderte Deklaration der Zusammensetzung über die Einwaage (Gewicht) bei Herstellung ist praktisch uninteressant, weil diese etwas vortäuschen kann, was die Lösung nicht (mehr) enthält. Als Beispiel sei erwähnt: Das ursprünglich eingewogene Bikarbonat (HCO_3) ist längst als CO_2 entwichen [6]. Die Zusammensetzung der fertigen Lösung im Behältnis *in vitro* (g/l oder mmol/l) ist uninteressant, wenn die Wirkung im Patienten (*in vivo*) eine andere ist. Relevant für den Anwender ist daher die mit der Lösung beim Patienten erzeugte Wirkung, was an zwei Beispielen erläutert werden soll [8].

Isoton ist eine Lösung dann, wenn ihre berechnete *in vivo*-Osmolalität einen Wert von 290 mosmol/kg H_2O aufweist, identisch mit dem Plasmawert. *In vivo* bedeutet hier nach Infusion und möglicher Metabolisierung der Inhaltsstoffe. Eine 5%ige Glukose-Lösung zeigt bei der Messung der Osmolalität einen normalen Wert (~ 290 mosmol/kg H_2O), nach schneller Metabolisierung der Glukose aber entspricht die Wirkung dieser Lösung der von reinem Wasser. Ihre *in vivo*-Osmolalität beträgt somit 0 mosmol/kg H_2O . Enthält eine Lösung Azetat oder Laktat, dann bleibt sie nach Umwandlung von Azetat/Laktat in HCO_3 natürlich isoton, wenn sie zuvor auch isoton war.

Isohydrisch, also ohne Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten, ist eine Bikarbonat-freie Lösung dann, wenn der Zusatz von 24 mmol/l Azetat im Patienten zu einer Freisetzung von 24 mmol/l HCO_3 geführt hat. Der BE dieser Lösung *in vitro* beträgt - 24 mmol/l, die Lösung säuert an, der potentielle Base Excess (BEpot) dieser Lösung *in vivo* hingegen beträgt 0 mmol/l, die Lösung hat keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Status.

Diese Forderung wird leider von der Mehrzahl der Hersteller nicht erfüllt - auch eine aktuelle Veröffentlichung eines Herstellers löst die Problematik nicht [2].

Isotonie - normale Osmolalität - *in vivo*

Eine obligatorische Forderung lautet [7]: Jede Infusionslösung sollte isoton sein, d. h. ihre kryoskopisch (Gefrierpunktserniedrigung, GPE) gemessene (reale) Osmolalität sollte in einem Bereich von 280-300 mosmol/kg H_2O liegen, deklariert wird die Isotonie mit der berechneten realen Osmolalität (mosmol/kg H_2O) *in vivo*.

Diese Forderung wird zur Zeit herstellereits praktisch nie erfüllt, stattdessen wird meistens nur die theoretische Osmolarität (mosmol/l) deklariert, die sich aus der Addition aller osmotisch wirksamen Bestandteile einer Lösung ergibt. Die Begründung dafür ist, dass die Messung der Osmolalität, nur diese kann gemessen werden, im Beisein von Kolloiden (vor allem HES) mit Fehlern behaftet ist. Die gemessene Osmolalität der 5%igen Glukose-Lösung macht sie auch nicht isoton. Damit ist bis auf weiteres die optimale Information des Arztes mit der Kennzeichnung einer Lösung über die berechnete *in vivo*-Osmolalität (mosmol/kg H_2O) gegeben.

Hiervon weicht die Fa. Fresenius Kabi (FK) jetzt ab [2], die Argumente dazu sind:

- „Die klinische Relevanz der berechneten Osmolalität von kolloidalen Infusionslösungen wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben".
Aber FK selbst benutzt diesen Wert der berechneten Osmolalität: FK Austria (Graz) bietet eine Gelatine-Lösung an, Geloplasma Infusionslösung, deren (berechnete) Osmolalität mit 295 mosmol/kg H_2O deklariert wird (Austria Codex).
Die sich aus der Zusammensetzung ergebende, nicht genannte theoretische Osmolarität von 286,5 mosmol/l kann mit einer angenommenen Dichte von 1,0166 kg/l, der Einwaage von 39,42 g/l, dem sich daraus ergebenden Wassergehalt von 0,9772 kg/l und einem osmotischen Koeffizienten von 0,926 (NaCl) in eine Osmolalität von 271 mosmol/kg H_2O umgerechnet werden.
Damit wird aus einer von FK Austria mit der berechneten Osmolalität als isoton eingestuft Lösung eine deutlich hypotone Lösung, vergleichbar mit zwei anderen im deutschen Markt vertretenen Gelatine-Lösungen [4], trotz fehlender "klinischer Relevanz".
- „Die gemessene Osmolalität (Gefrierpunktserniedrigung) von Volulyte beträgt 287 mosmol/kg H_2O (Mittelwert aus 4 Messungen)" [2].
Dazu ein Zitat aus [4]: „Prinzipiell wäre zu überlegen, die berechneten Werte der Osmolalität durch kryoskopische Messwerte der GPE zu ersetzen. Dagegen sprechen zwei

Argumente. Erstens werden mit der gemessenen Osmolalität die *in vitro* (Labor) und nicht die *in vivo* (Patient)-Werte beschrieben. Zweitens zeigen vorläufige (unveröffentlichte) Ergebnisse, dass die mittlere Abweichung von weniger als 1 % zwischen gemessener und berechneter Osmolalität für die 3 klassischen Präparate (Plasma, 0,9 % NaCl und 5 % Glukose) im Falle von HES-Lösungen nicht mehr erreicht wird (mittlere Überschätzung fast 3 %). Bis zur Klärung dieser Frage sollte der berechneten *in vivo*-Osmolalität der Vorzug gegenüber den Messwerten gegeben werden."

Und dazu gab es noch eine Aufforderung: „Es wäre wünschenswert, wenn die Hersteller dieser Lösungen valide Messwerte zur Thematik beitragen könnten.“

FK dazu: "Bei HES-Lösungen besteht eine Diskrepanz zwischen berechneten und gemessenen Werten (berechnete sind niedriger als gemessene Werte). Ein plausibler Grund hierfür könnte sein, dass bei der Messung alle osmotisch wirksamen Komponenten erfasst werden, auch die niedermolekulare Fraktion der Hydroxyethylstärke. Für die Berechnung der Osmolalität werden hingegen nur die Elektrolyte berücksichtigt."

Statt 278 berechneter Wert wurde ein Wert von 287 mosmol/kg H₂O gemessen, also eine Differenz von 9 mosmol/kg H₂O, also die bereits zitierte 3 % Überschätzung. Für Voluven aber wurde ein Wert von 298 mosmol/kg H₂O gemessen, vollkommen identisch mit dem berechneten Wert [4]?

Also besteht die Differenz nur bei Volulyte, auf "die niedermolekulare Fraktion von HES" zurückzuführen?

Diese These von FK kann geprüft werden: Unterstellt "die niedermolekulare Fraktion" würde 20 % von HES (60 g/l) ausmachen, also 12 g/l mit einem Molekulargewicht von 1.300 statt 130.000 (ca. 7 Glukose-Einheiten), dann würde diese Fraktion gerade 9 mosmol/kg H₂O entsprechen. Oder das Molekulargewicht der "niedermolekularen Fraktion" würde 3.300 betragen (ca. 18 Glukose-Einheiten), dann müssten bereits 50 % von HES (30 g/l) diese "niedermolekulare Fraktion" repräsentieren.

Es kann eigentlich nicht im Interesse von FK sein, ihr HES-Präparat, wohlgermerkt nur bei Volulyte, als so unsauber einzustufen. Somit erscheint diese FK-Annahme einer "niedermolekularen Fraktion" als höchst unwahrscheinlich.

Fazit: Bis auf weiteres empfiehlt sich die Angabe der berechneten *in vivo*-Osmolalität zur Charakterisierung der Isotonie einer Lösung.

- Weitere Argumente von FK sollen zur Diskussion gestellt werden [2]: Die "Osmolalität isotoner Lösungen beträgt 270-310 mosmol/kg H₂O" nach Ahnefeld und Schmitz 1986 [1]. Dieses "Alt-Zitat" von 1986 stammt aus einer Zeit, als die klassischen 6 tierexperimentellen Studien aus den Jahren 1987 bis 1992 noch nicht bekannt sein konnten [9]: Der nach Senkung der Plasma-Osmolalität gemessene Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) beträgt (mit großer Streuung) im Mittel 1,5 mmHg pro 1 mosmol/kg H₂O Senkung der Plasma-Osmolalität.

Cave: Eine Lösung mit 270 statt 290 mosmol/kg H₂O könnte somit - nach Infusion größerer Volumina - einen fatalen Anstieg des ICP um 30 mmHg verursachen!

Diese Fakten führten im Jahre 2005 zu der Forderung [7], dass die Isotonie mit einer Osmolalität von 280-300 mosmol/kg H₂O belegt werden sollte. Dies auch vor dem Hintergrund, dass die Streuung des Normalwertes der Plasma-Osmolalität nur 5 mosmol/kg H₂O beträgt, also deutlich weniger als die geforderte Bandbreite von 10 mosmol/kg H₂O für eine Infusionslösung. Um die Diskussion zur Isotonie und der so genannten Tonizität abzuschließen, ein Zitat aus Hartig 1994 [3]: "Die normale Plasma-Osmolalität (285-295 mosmol/kg H₂O, im Mittel etwa 290 mosmol/kg H₂O) ist der Bezugspunkt für die Tonizität. Lösungen, die eine geringere Osmolalität als normales Plasma aufweisen, sind hypoton; Lösungen, die eine höhere Osmolalität besitzen, sind hyperton."

Somit ist die von FK vertretene Definition der Isotonie nicht nur veraltet sondern auch potentiell Patienten-gefährdend.

In den - genehmigten - Fachinformationen deklariert FK mehrere ihrer Lösungen ausdrücklich als isoton: Bei "ELO-MEL Isotone Infusionslösung" (FK Asutria) erscheint die Aussage schon in der Bezeichnung der Lösung (angegebene Osmolarität 302 mosmol/l, daraus berechnete Osmolalität 280 mosmol/kg H₂O, also "gerade noch isoton"); bei "Voluven 6 % balanced" (FK Schweiz) entsprechend "Volulyte" (FK) wird im Text auf die "isotonische" Zusammensetzung hingewiesen, deklariert mit einer theoretischen Osmolarität von 286,5 mosmol/l und daraus

berechneter Osmolalität von 278 mosmol/kg H₂O, also "leicht hypoton" [4].

Auch andere Hersteller entwickeln bei der Deklaration der Osmolarität bzw. Osmolalität Probleme.

Das vom Serumwerk Bernburg angebotene, hypotone Gelafusal [5] mit einer vom Hersteller (in der Fachinformation) angegebenen Osmolarität von 279 mosmol/l ergibt eine berechnete Osmolalität von 268 mosmol/kg H₂O. Legt man hingegen die wahre Osmolarität von 249 mosmol/l (Addition der Osmole) zugrunde, beträgt die Osmolalität nur noch 239 mosmol/kg H₂O, also liegt eine stark hypotone Lösung vor.

Die von Baxter (Austria) angebotene Plasmalyt-Infusionslösung hat nach der Fachinformation (Austria Codex) eine Osmolarität von 294,5 mosmol/l, damit eine Osmolalität von 273,5 mosmol/kg H₂O, also ebenfalls eine stark hypotone Lösung. Gleiches gilt für die Schweiz, dort heißt das stark hypotone Produkt Plasma-Lyte A.

Der Sonderfall Glukose-Lösung soll nochmals aufgegriffen werden.

Wenn für eine 5%ige Glukose-Lösung, z. B. Glukosteril 5 % von FK, eine Osmolarität von 277 mosmol/l angegeben wird, könnte der Arzt irrtümlich glauben, diese Lösung sei fast isoton, obwohl sie eine *in vivo*-Osmolalität von 0 mosmol/kg H₂O besitzt.

Wenn ein Hersteller (Baxter Austria) seine bereits erwähnte, stark hypotone Plasmalyt-Infusionslösung mit einem Zusatz von 5 % Glukose anbietet und diese mit einer Osmolarität von ca. 572 mosmol/l deklariert (Austria Codex), dann könnte der Arzt glauben, eine stark hypertone Lösung zu verwenden, während diese nach wie vor stark hypoton (273,5 mosmol/kg H₂O) ist. Auch dies ein Beispiel für eine dringend zu verbessernde Deklaration.

Wenn in der Schweiz Ringer-Lactat Fresenius mit einem Zusatz von 1 % Glukose angeboten wird, dann erhöht sich nach dortigen Angaben die Osmolarität von 262-293 auf 318-349 mosmol/l, der unkundige Arzt vermutet wieder, dass aus einer hypotonen eine eher hypertone Lösung infolge Glukose-Zusatz entstanden ist. Damit sind therapeutische Fehler vorprogrammiert.

Ein weiteres Argument für die Deklaration der Isotonie mit der *in vivo*-Osmolalität ergibt sich dadurch, dass das zur Optimierung des BEpot eingesetzte Malat im Metabolismus 2 mol (= osmol) HCO₃⁻ pro mol Malat freisetzt. Damit erhöht sich die *in vivo*-Osmolalität um eben diesen Betrag, wie es in Physioklin vermerkt worden ist [5].

Dieses Vorgehen wird von B. Braun Melsungen nicht praktiziert, weil behördlich (noch) nicht akzeptiert. Beispielsweise wird für die beiden Lösungen Sterofundin ISO (309 mosmol/l deklariert) und Tetraspan 6 % (296 mosmol/l deklariert) eine *in vivo*-Osmolalität von 292 mosmol/kg H₂O berechnet, die einen Osmolalitätsbeitrag von 10 mosmol/ kg H₂O für nur 5 mmol/l Malat in den Lösungen einrechnet. Auch dies gilt es möglichst bald zu verbessern.

Isohydrie - kein Einfluss auf den Säure-Basen-Status - *in vivo*

Isohydrisch ist eine Infusionslösung dann, wenn ihre Infusion ohne Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten bleibt. Für den behandelnden Arzt stehen folgende Angaben zur Verfügung [6]:

Die wenig geeignete **Titrationssazidität** (TA, mmol/l) ist praktisch ohne Bedeutung, obwohl ihre Angabe für den Hersteller verpflichtend ist. Sie kann durch Titration im Labor ermittelt oder anhand der Zusammensetzung berechnet werden.

Der **Base Excess** (BE, mmol/l) einer Infusionslösung, in Analogie zu Blut definiert, beschreibt diejenige Menge an HCO₃⁻ (mmol/l), die notwendig ist, den pH-Wert der Lösung unter Laborbedingungen (pCO₂ = 40 mmHg) auf den pH des Patienten von 7,40 zu bringen.

Damit hat jede Infusionslösung ohne HCO₃⁻ automatisch einen BE von - 24 mmol/l oder größer, je nach Titrationssazidität.

Der **potentielle Base Excess** (BEpot, mmol/l) einer Infusionslösung ist diejenige Menge an HCO₃⁻, die nach Infusion plus Verstoffwechslung der metabolisierbaren Anionen im Patienten (pCO₂ = 40 mmHg) potentiell verbraucht oder freigesetzt werden kann. Dieser Wert ergibt sich aus der Addition von BE (mit negativem Vorzeichen) in mmol/l und der Summe der metabolisierbaren Anionen unter Berücksichtigung ihrer Wertigkeit. Eine optimale Lösung für den Volumenersatz hat demnach einen BEpot von 0 ± 10 mmol/l. Die Abweichung von 10 mmol/l würde im Patienten von 75 kg KG mit einem ECFV von 15 l (20 % des KG) eine Änderung seines BE von weniger als 1 mmol/l (genau 0,7 mmol/l) verursachen, wenn 1 l dieser Lösung infundiert worden wäre.

Optimal für die Deklaration einer Infusionslösung wäre demnach der BEpot, der aber (noch) nicht verwendet wird. Mittlerweile aber benutzen die meisten Hersteller diesen Begriff in ihren

Begleitmaterialien. So auch jetzt nach dem Serumwerk Bernburg und B. Braun Melsungen die Firma Fresenius Kabi [2].

Eine Auswahl von entsprechenden BEpot-Werten von Lösungen in Deutschland wurde mehrfach publiziert [5]. Dabei fällt auf, dass es insbesondere bei den kristalloiden Lösungen immer noch sehr viele gibt, die mit einem positiven BEpot eine – unnötige – Alkalisierung des Patienten verursachen, weil sie Azetat-Zusätze von 37-50 mmol/l enthalten. Unnötig, weil die metabolische, iatrogene Alkalose immer noch die häufigste klinische Störung des Säure-Basen-Status darstellt.

Von den hier bereits besprochenen Lösungen der Nachbarländer fallen dabei besonders auf: Plasmalyt-Infusionslösung (Baxter Austria) mit BEpot +26 mmol/l; ELO-MEL Isoton-Infusionslösung (Fresenius Austria) mit BEpot + 21 mmol/l.

Klinisches Fazit

Die Deklaration von Infusionslösungen ist unzureichend, weil der Arzt nur über den Inhalt (*in vitro*) informiert wird, nicht aber über die Wirkung der Lösung im Patienten (*in vivo*). Bis zu einer Verbesserung dieser Situation wäre es hilfreich, wenn die Krankenhaus-Apotheker in Kooperation mit den Herstellern von Infusionslösungen den Arzt durch entsprechende Begleitmaßnahmen informieren würden. Dies gilt vorläufig für die berechneten *in vivo*-Werte für die Osmolalität und den potentiellen Base Excess.

Medizinpolitischer Appell

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sollte

- die Deklaration von Infusionslösungen so verbessern, dass der Arzt möglichst ein-fach, aber trotzdem umfassend, über den Inhalt informiert wird, insbesondere über die Wirkung der Lösung im Patienten (*in vivo*). Dies gilt vornehmlich für die berechneten *in vivo*-Werte, nämlich Osmolalität und potentieller Base Excess.
- die Genehmigung der Fachinformationen dahingehend optimieren, damit sich dort keine Aussagen einschleichen, die im ungünstigsten Falle zur Gefährdung des Patienten führen könnten.

Literatur

1. Ahnefeld FW, Schmitz JE: Infusionstherapie – Ernährungstherapie. Kohlhammer, Stuttgart 1986
2. [Fresenius Kabi Deutschland](#): Basiswissen Volumenersatzlösungen. Bad Homburg, Juni 2009*
3. Hartig, H. (Hrsg.): Moderne Infusionstherapie (7. Aufl.). Zuckschwerdt, München 1994
4. [Physioklin](#): Osmolalität aktueller balancierter Infusionslösungen (07/08)
5. [Physioklin](#): Entscheidungshilfe Infusionslösungen 2009 (12/08 bzw. 06/09)
6. [Zander R](#): Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO₃⁻. Infusionsther Transfusionsmed 1993; 20: 217 – 235
7. [Zander R, Adams HA, Boldt J, Hiesmayr MJ, Meier-Hellmann A, Spahn DR, Standl T](#): Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. Anästhesiol Intensivmed Notfall Schmerzther 2005; 40: 701 – 719
8. [Zander R](#): Anforderungen an einen optimalen Volumenersatz. Anästhesiol Intensivmed 2009, 50: 348 - 357
9. [Zander R](#): Flüssigkeitstherapie, 2. erweiterte Auflage. Bibliomed, Melsungen 2009

* Einer Bitte vom 08.07.09 entsprechend stellt Fresenius Kabi am 04.08.09 eine vollständige PDF-Datei (2. Auflage – Stand 052009) zur Verfügung, die die eigene Datei ersetzt. Die 1. Auflage wurde beim DAC 2009 (Leipzig 09.-12.05.09) verteilt, eingesammelt und gesperrt.

