

KOLLOIDE

Voluven® und Volulyte®

BASISWISSEN VOLUMENERSATZLÖSUNGEN



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Osmolarität - Osmolalität

Maße für den osmotischen Druck

● Osmolarität [osmol/l]

Summe aller osmotisch wirksamen Teilchen pro Liter Lösung

● Theoretische Osmolarität [osmol/l]

Summe aller osmotisch wirksamen Teilchen pro Liter Lösung bei vollständiger Dissoziation

● Osmolalität [osmol/kg Lösungsmittel]

Summe aller osmotisch wirksamen Teilchen pro kg Lösungsmittel

● Bestimmung durch Berechnung*

Produkt aus theoretischer Osmolalität und osmotischem Koeffizienten unter Berücksichtigung der unvollständigen Dissoziation sowie Wechselwirkungen zwischen den Teilchen



Die klinische Relevanz der berechneten Osmolalität von kolloidalen Infusionslösungen wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben.

● Bestimmung durch Messung*

Der Wert wird über das Verfahren der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt



* 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.

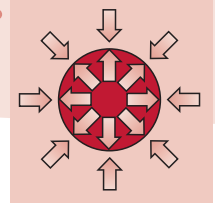
Osmolalität

Menge osmotisch aktiver Teilchen

Isotone Lösung



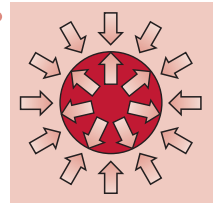
Osmotisch wirksame Teilchen der Lösung
 \approx Osmotisch wirksame Teilchen im Plasma
Osmolalität isotoner Lösungen:
270-310 mosmol/kg H₂O¹



Hypertone Lösung



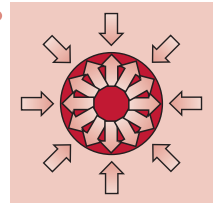
Osmotisch wirksame Teilchen der Lösung
> Osmotisch wirksame Teilchen im Plasma
Osmolalität hypertoner Lösungen:
> 310 mosmol/kg H₂O



Hypotone Lösung



Osmotisch wirksame Teilchen der Lösung
< Osmotisch wirksame Teilchen im Plasma
Osmolalität hypotoner Lösungen:
< 270 mosmol/kg H₂O



□ = Extrazellulärraum
● = Intrazellulärraum



Flüssigkeits- und Volumenersatzlösungen sollten außerhalb spezieller Indikationen eine isotone Zusammensetzung aufweisen, um interstitielle Ödeme zu vermeiden!

	Beispiel	Osmolalität* [mosmol/kg H ₂ O]	Indikation
isoton	Voluven	298	Hypovolämie, akute normovolämische Hämodilution
	Volulyte	287**	Hypovolämie
hyperton	HyperHAES	2448	Initialtherapie der akuten Hypovolämie und des Schocks
hypoton	Ringer-Lactat	256	Flüssigkeitsersatz

¹ Ahnefeld FW, Schmitz JE. Infusionstherapie - Ernährungstherapie, Kohlhammer, Stuttgart, 1986: 19

* Gemessene Osmolalität (Gefrierpunktserniedrigung)

** Mittelwert aus 4 Messungen

Ionen in Infusionslösungen

Eigenschaften der häufigsten in Infusionslösungen verwendeten Ionen

Ion	Zentrale Funktionen im Körper
Natrium	essenziell für die <ul style="list-style-type: none">- Regulation des Flüssigkeitshaushaltes- Einstellung des osmotischen Drucks
Kalium	essenziell für die elektrische Reizübertragung in Muskelzellen
Calcium	relevant u.a. für die Muskelkontraktion, Hormonsekretion, Zelladhäsion und Blutgerinnung die Calcium-Konzentration im Plasma unterliegt einer engen hormonellen Regulation
Magnesium	essenziell für den Enzym- und Energiestoffwechsel, wichtige Rolle bei der neuromuskulären Reizübertragung, beteiligt an der Nukleinsäure-Synthese
Chlorid	essenziell für die <ul style="list-style-type: none">- Regulation des Flüssigkeitshaushaltes- Einstellung des osmotischen Drucks
Bicarbonat	essenziell für die Aufrechterhaltung der Pufferkapazität des Blutes
Acetat	metabolisierbare Vorstufe von Bicarbonat
Lactat	Nebenprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels, metabolisierbare Vorstufe von Bicarbonat

2 Mutschler E et al. Arzneimittelwirkungen. WVG Stuttgart 8. Auflage 2001: 675

3 Psyehrembel, Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, de Gruyter, Berlin, 2002: 744

4 Eichhorn V et al. Intensivmedizin up2date 1 (2006) 9-24

5 Rehm M et al. Anaesthesist 53 (2004) 347-357

6 Wilkes NJ et al. Anesth Analg 93 (2001) 811-816

Einschränkungen bei der Volumentherapie

Eine erhöhte Natrium-Zufuhr oder Natrium-Retention führt zu hypertoner Hyperhydratation, bei Wasserverlusten besteht das Risiko einer hypertonen Dehydratation²

Eine erhöhte Kalium-Konzentration im Plasma kann bei Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu Herzrhythmus- sowie zentralnervösen und neuromuskulären Störungen führen³

Eine erhöhte Calcium-Konzentration kann zu Ausfällungen mit bestimmten Anionen (z.B. Phosphat) führen. Calcium bindet das für die Antikoagulation notwendige Citrat in Blutkonserven und kann so eine Thrombenbildung fördern⁴

Magnesium-Mangel hemmt die zentralnervösen Funktionen, führt zu Obstipation und zeigt eine Curare-ähnliche Wirkung²

Eine erhöhte Chlorid-Konzentration im Plasma birgt bei Intensivpatienten das Risiko einer hyperchlorämischen Acidose^{5,6}, welche zu Hypotonie und einer Stimulation der inflammatorischen Antwort führen kann^{7,8}

Aus galenischen Gründen kann Bicarbonat nicht in Volumenersatzlösungen enthalten sein; zur Aufrechterhaltung des Bicarbonatpuffers kann als metabolische Vorstufe Acetat verwendet werden

-

Eine erhöhte Lactat-Konzentration im Plasma kann zu einer Lactacidose führen⁹, welche in einer Erweiterung der Blutgefäße resultiert¹⁰
Der Abbau von Lactat findet hauptsächlich in der Leber und nur bei ausreichender Sauerstoffversorgung statt

7 Kellum JA et al. Chest 125 (2004) 243-248

8 Kellum JA et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286 (2004) 686-692

9 Knichwitz G. Intensivmedizin up2date 3 (2005) 205-220

10 Molnar MJ et al. Neurology 55 (2000) 544-548

Titrationacidität - potenzieller Basenüberschuss

Deklarationen und Kenngrößen für Infusionslösungen

● pH-Wert

Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration (H^+) als Maß für die Acidität einer Lösung

● Titrationacidität (TA)

Benötigte Menge einer Base bzw. Säure, um 1.000 ml einer Infusionslösung auf den pH-Wert des Blutplasmas von 7,40 unter Standardbedingungen (37 °C, pCO_2 0 mmHg) einzustellen (üblicherweise in der Fachinformation angegeben)



Je höher die Titrationacidität, desto stärker "wehrt" sich die Lösung, neutral zu werden, und desto mehr Base bzw. Säure muss zugefügt werden, um den gewünschten pH-Wert zu erreichen.

● Potenzieller Basenüberschuss (BE_{pot})

Menge an Bicarbonat (HCO_3^-), die nach Infusion plus Verstoffwechslung der metabolisierbaren Anionen im Organismus theoretisch verbraucht oder freigesetzt werden kann



Aufgrund der in der Bilanz leicht alkalisierenden Wirkung ist z.B. Jonosteril® auch zur Behandlung bei leichter Acidose geeignet.

**Mehr zum Thema in Kürze
in der Neuauflage des
Fresenius-Kompodiums!**

Voluven und Volulyte

	Blutplasma ¹¹	Voluven	Volulyte
theor. Osmolarität [mosmol/l]	286,5	308	286,5
Osmolalität* [mosmol/kg]	280-295	298	287
Titrationacidität [mmol NaOH/l]	-	< 1,0	< 2,5
Na ⁺ [mmol/l]	135-145	154,0	137,0
K ⁺ [mmol/l]	3,5-5,0	-	4,0
Ca ²⁺ [mmol/l]	2,13-2,63	-	-
Mg ²⁺ [mmol/l]	0,75-1,15	-	1,5
Cl ⁻ [mmol/l]	98-112	154,0	110,0
Sonstige Anionen [mmol/l]	33,0 ^{** 12}	-	34,0 (Acetat)
Isoton	-	ja	ja

* Gemessene Werte

** Bicarbonat, Phosphate, Proteinate, Anionen organischer Säuren und Sulfat

Lösungen für Ihre Patienten

Voluven

- 6 % Hydroxyethylstärke 130/0,4 in isotoner NaCl-Lösung
- meistverwendete Hydroxyethylstärke weltweit mit mehr als 23 Millionen behandelten Patienten seit 1999[#]
- für Patienten mit normalem Volumenbedarf

Volulyte

- 6 % Hydroxyethylstärke 130/0,4 in balancierter, isotoner Elektrolyt-Lösung
- mit der geringsten Cl⁻-Konzentration aller modernen balancierten Hydroxyethylstärke-Lösungen
- ohne Ca²⁺-Ionen, um das Risiko von Komplexbildungen mit bestimmten Anionen auszuschließen
- für Patienten mit erhöhtem Volumenbedarf (> 2 l)

¹¹ Schettler G, Greten H. Innere Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1998: Referenzbereiche klinisch wichtiger Laborwerte

¹² Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, WVG Stuttgart, 2007: 499

Voluven® 6 % Infusionslösung/Volulyte® 6 % Infusionslösung

Zusammensetzung: 1000 ml Infusionslösung enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke 60,00 g (molare Substitution 0,38-0,45; mittleres Molekulargewicht 130.000 Da), Natriumchlorid 9,00/6,02 g (nur Volulyte; Natriumacetat-Trihydrat 4,63 g, Kaliumchlorid 0,30 g, Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0,30 g); Na⁺ 154/137 mmol, Cl⁻ 154/110 mmol (nur Volulyte; K⁺ 4,0 mmol/l, Mg²⁺ 1,5 mmol/l, CH₃COO⁻ 34 mmol/l); **Anwendungsgebiete:** Therapie und Prophylaxe von Volumenmangel (Hypovolämie) (nur Voluven; akute normovolämische Hämodilution (ANH)). **Gegenanzeigen:** Überwässerung (Hyperhydrationszustände einschließlich Lungenödem, Nierenversagen mit Oligo- oder Anurie, Patienten unter Dialysebehandlung, Hirnblutung (intrakranielle Blutung), bekannte Überempfindlichkeit gegen Hydroxyethylstärke oder einen der anderen Inhaltsstoffe (nur Voluven; stark erhöhte Serumspiegel von Natrium oder Chlorid; nur Volulyte; Stauungsinsuffizienz). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Eine Volumenüberlastung durch zu hohe Dosierung (Überdosierung) ist generell zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schweren Nierenfunktionsstörungen muss das erhöhte Risiko einer Hyperhydratation bei der Dosierung berücksichtigt werden. Bei schweren Dehydrationszuständen sollte zunächst eine Therapie mit Kristalloiden erfolgen. Bei schweren Lebererkrankungen sowie bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen, z.B. bei schwerem von-Willebrand-Syndrom, ist besondere Vorsicht geboten. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist sicherzustellen und die Nierenfunktion und Wasserbilanz sind zu kontrollieren. Eine regelmäßige Kontrolle des Serumionogramms ist erforderlich (nur Volulyte; Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Elektrolytstörungen geboten.). **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Keine bekannt (nur Volulyte; Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die eine Kalium- oder Natriumretention verursachen können.). **Nebenwirkungen:** Arzneimittel, die Hydroxyethylstärke enthalten, können in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoiden Reaktionen) wie mäßige grippeartige Symptome, Bradykardie, Tachykardie, Bronchospasmus, nicht-kardiales Lungenödem führen. Bei Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen ist die Infusion sofort zu stoppen und es sind die geeigneten Sofortmaßnahmen einzuleiten. Die Konzentration der Serumamylase kann unter der Gabe von Hydroxyethylstärke erhöht sein (Interferenz mit der Diagnostik von Pankreatitis). Das Auftreten von Juckreiz bei längerfristiger Gabe in hoher Gesamtdosierung ist eine für Hydroxyethylstärke bekannte Nebenwirkung. Bei hoher Dosierung kann es aufgrund des Verdünnungseffektes zu einer entsprechenden Verdünnung von Blutkomponenten wie z.B. Gerinnungsfaktoren, anderen Plasmaproteinen und zu einem Abfall des Hämatokrits kommen. Bei der Gabe von Hydroxyethylstärke kann es dosisabhängig zu einer Gerinnungsstörung kommen. **Anwendung bei Kindern:** Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Volulyte bei Kindern vor. Volulyte sollte bei Kindern nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Zu Voluven liegen begrenzte klinische Erfahrungen über die Anwendung bei Kindern (einschließlich Neugeborenen) vor. In einer klinischen Studie erhielten 41 Kinder unter zwei Jahren (einschließlich Neugeborenen) eine mittlere Dosis von 16±9 ml/kg KG. Die verabreichten Dosen waren sicher und gut verträglich. Die Dosierung bei Kindern sollte dem individuellen Kolloidbedarf angepasst werden unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsbildes, der Hämodynamik, der Urinproduktion sowie des Flüssigkeitsstatus. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Es liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von Voluven/Volulyte in der Schwangerschaft vor (nur Voluven; Tierversuche zeigten keine relevanten Störungen von Trächtigkeit, embryofetaler Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnataler Entwicklung. Teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt.). Voluven/Volulyte sollte in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. **Klinische Erfahrungen bei einer Anwendung von Voluven/Volulyte während der Stillzeit liegen derzeit nicht vor. **Stand der Information:** August 2006/Mai 2008. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H.**

Jonosteril®

Zusammensetzung: 1000 ml Infusionslösung enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Natriumchlorid 6,430 g, Natriumacetat 3 H₂O 3,674 g, Kaliumacetat 0,393 g, Magnesiumacetat 4 H₂O 0,268 g, Calciumacetat 0,261 g, Na⁺ 137 mmol, K⁺ 4 mmol, Ca²⁺ 1,65 mmol, Mg²⁺ 1,25 mmol, CH₃COO⁻ 36,8 mmol, Cl⁻ 110 mmol, theoretische Osmolarität: 291 mosmol/l, pH-Wert: 5,0-7,0, Titrationsacidität: 1,0-10,0 mmol NaOH/l. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure. **Anwendungsgebiete:** Flüssigkeits- und Elektrolytersatz bei ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt und bei leichter Acidose, kurzfristiger intravasaler Volumenersatz, isotoner Dehydratation, hypotone Dehydratation. **Gegenanzeigen:** Ödeme, hypertone Dehydratation, Niereninsuffizienz, Hyperhydrationszustände. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Bei Hypernatriämie, Hyperkaliämie und bei Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz) sollte die Anwendung von Jonosteril mit Vorsicht und Elektrolytkontrolle unter Beachtung der individuellen Nutzen/Risiko-Relation erfolgen. Aufgrund des Calciumgehaltes können Inkompatibilitäten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen. Bei Zugabe von Arzneimitteln ist auf hygienisch einwandfreies Zuspritzen, gute Durchmischung und Kompatibilität zu achten. Auf keinen Fall darf Jonosteril nach dem Zusatz von Medikamenten aufbewahrt werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Keine bekannt. **Nebenwirkungen:** Keine bekannt. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Es liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jonosteril in der Schwangerschaft vor. **Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel:** Bei versehentlicher Überdosierung von Jonosteril kann es zu Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hyperosmolarität und Induktion einer alkalischen Stoffwechsellaage kommen. Therapie: Unterbrechung der Zufuhr, beschleunigte renale Elimination und eine entsprechende negative Bilanzierung, bei Oligo-Anurie ggf. Hämodialyse. **Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise:** Nicht über 25 °C aufbewahren. **Stand der Information:** Juni 2005. Apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H.

© Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Vervielfältigung und Weitergabe – auch auszugsweise – nur mit vorheriger, schriftlicher Genehmigung zulässig