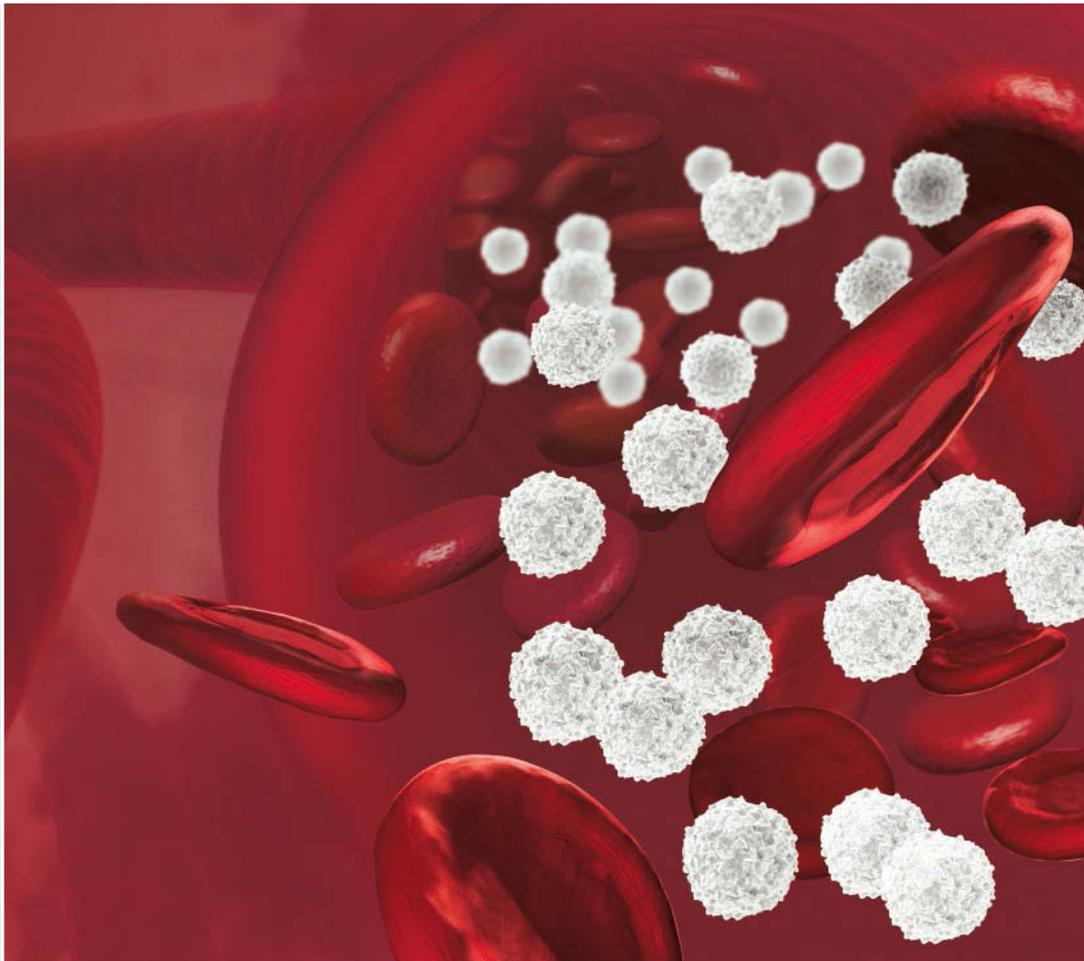


Arzneimittel-Inkompatibilitäten

Risikoprävention in der Infusionstherapie



www.sichereinfusionstherapie.de

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Arzneimittel-Inkompatibilitäten



Definition

Inkompatibilität: Definition

Als Inkompatibilität bezeichnet man eine unerwünschte physikalisch-chemische Reaktion des Wirkstoffs mit dem Lösungsmittel, dem Behälter oder einem anderen Wirkstoff [Josephson 2006, RCN 2005, Douglas et al. 2001].

Wechselwirkung (Interaktion): Definition

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 [Caven et al. 2007a, Josephson 2006, Douglas et al. 2001, Nemeč et al. 2008].

Wie unterscheiden sich „Wechselwirkung“ und „Inkompatibilität“?

Die Zubereitung von Wirkstofflösungen für die intravenöse Verabreichung geht mit einem Risiko unerwünschter Reaktionen auf den/die Arzneistoff/e infolge von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen einher. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Inkompatibilitätsreaktion und Wechselwirkung.

Eine **Wechselwirkung** läuft im Inneren des Körpers ab.

Im Gegensatz dazu entsteht eine **Inkompatibilitätsreaktion** in der Regel im Flüssigkeitsbehälter oder Infusionssystem, in vielen Fällen ist sie also sichtbar. Der folgende Text konzentriert sich daher auf das Phänomen der Inkompatibilitätsreaktion in Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung.

Es gibt zwei Formen der Inkompatibilität

1. Physikalische Reaktionen

Physikalische Reaktionen von Arzneistoffen manifestieren sich meist als Separation oder Präzipitation (z. B. nach Verdünnung alkoholischer Lösungen) infolge eines veränderten Verhältnisses zwischen Ionisierung / Nicht-Ionisierung und Löslichkeit [Newton 2009].

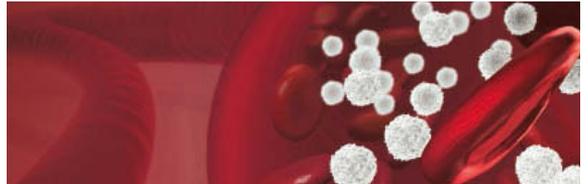
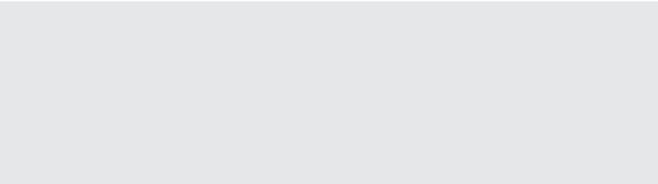


Abb. 1a: Präzipitation von Ketamin (Partikelbildung) [Riemann et al. 2005].

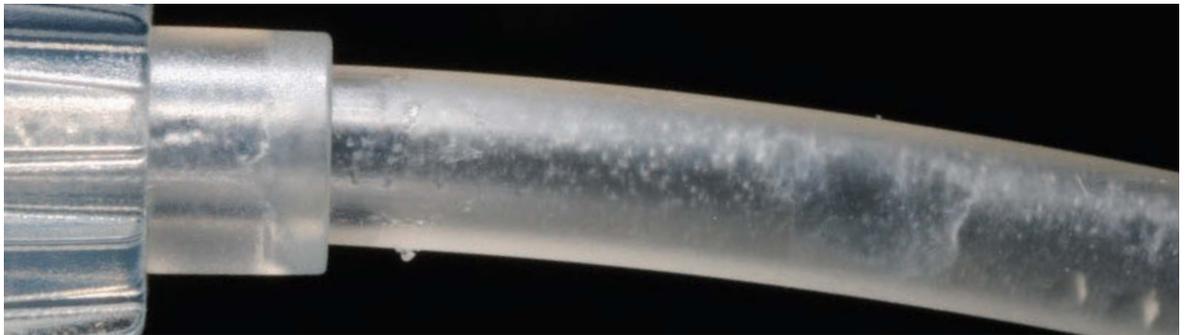


Abb. 1b: Physikalische Präzipitation von Midazolam infolge eines ungeeigneten pH des Mediums [Riemann et al. 2005].

Arzneimittel-Inkompatibilitäten



Definition

Die wichtigsten ursächlichen Faktoren physikalischer Wechselwirkungen sind der **pH-Wert** und die **Pufferkapazität** (pKa-Wert) der intravenös verabreichten Arzneistofflösung [Newton 2009].

Ein Infusionsregime oder -schema ist eine spezifische Kombination von Arzneistoffen mit der verwendeten Lösung. Meist hat der Arzneistoff den stärkeren Einfluss und definiert dadurch den pH-Wert der Infusionslösung. Viele Arzneistoffe sind schwache Basen, die als wasserlösliche Salze der entsprechenden Säuren vorliegen. Jede Änderung des pH-Werts im Infusionssystem, beispielsweise infolge der simultanen Gabe eines anderen Arzneistoffs, kann zur Freisetzung der Basen aus ihren Salzen führen. Bei geringer Wasserlöslichkeit dieser Basen kommt es zur Ausfällung (Präzipitation) von Partikeln (Abb. 1). Der Vorgang der Ausfällung wird durch die relativen Mengen der simultan verabreichten Arzneistoffe und deren Pufferkapazität beeinflusst. Vom pH-Wert abhängige Präzipitationsreaktionen laufen meist sehr schnell ab und zeigen sich schon auf einer kurzen Strecke (wenige Zentimeter) im Infusionssystem. Zu beobachten sind Kristalle, Schleierbildung oder Trübung (Abb. 1 + 2) [Newton 2009]. Eine Präzipitation infolge einer Inkompatibilität ist der häufigste Grund der Partikelbildung in komplexen intensivmedizinischen Infusionen [Schröder 1994].

Nicht sichtbare physikalisch-chemische Inkompatibilitätsreaktionen können zwischen Arzneistoffen und Kunststoffmaterialien auftreten (Adsorptionseffekt). Dabei haften Arzneistoffe auf der Innenfläche des Infusionsbehälters oder -systems an. Dadurch sinkt die Konzentration, und es gelangt deutlich weniger Arzneistoff in den Körper des Patienten als geplant [Trissel 1996]. Daneben gibt es den Effekt der Adsorption; das Eindringen von Wirkstoffen in Materialien (z. B. Nitroglycerin in PVC).

2. Chemische Reaktionen

Als chemische Inkompatibilität bezeichnet man den chemischen Abbau eines Arzneistoffs durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Zersetzung. Derartige Reaktionen sind optisch oft nicht erkennbar.

Mögliche Folgen sind eine Verringerung der wirksamen Arzneistoffmenge und/oder die Bildung toxischer Nebenprodukte [RCN 2005, Douglas et al. 2001, Höpner et al. 2003].



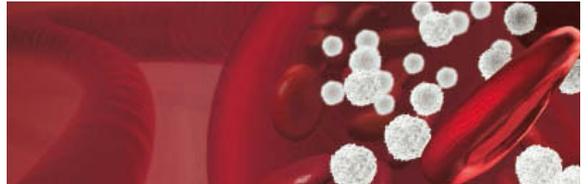
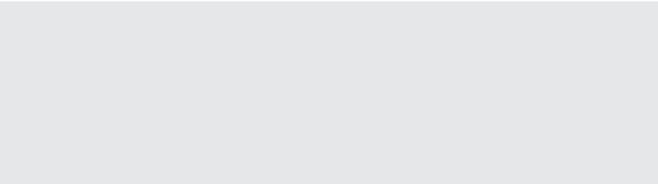


Abb. 2a: Physikalische Inkompatibilitäten von Diazepam. Die Abbildung der physikalischen Reaktion wurde freundlicherweise von Herrn Apotheker F. Schröder, Bremen zur Verfügung gestellt.

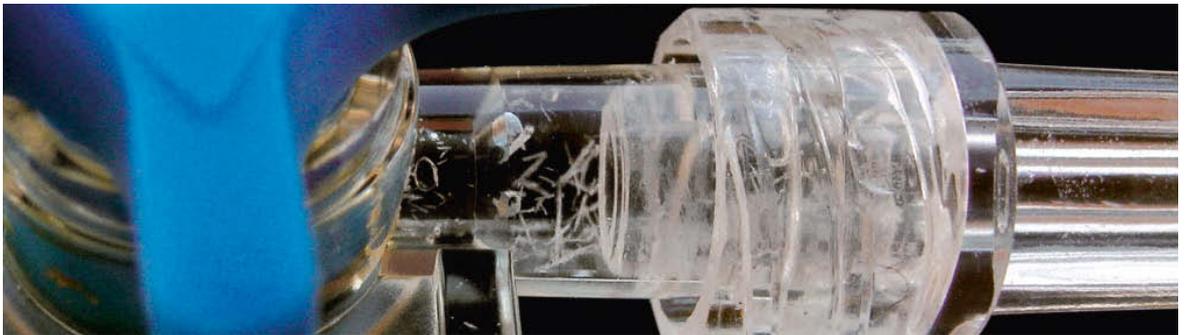


Abb. 2b: Präzipitation von Esketamin (Partikelbildung). Die Abbildung der physikalischen Reaktion wurde freundlicherweise von Herrn Apotheker F. Schröder, Bremen zur Verfügung gestellt.

Arzneimittel-Inkompatibilitäten



Ursachen

Ursachen

Inkompatibilitäten sind möglich:

- wenn Arzneistoffe mit ungeeigneten i.v.-Lösungen verdünnt werden
- zwischen zwei Arzneistoffen (Arzneistoffinkompatibilität), wenn diese
 - zusammengemischt, d. h. im selben Infusionsbehälter oder über das selbe Infusionssystem verabreicht werden (simultane Infusion)
 - hintereinander, ohne Zwischenspülen über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden
- zwischen Arzneistoffen und Adjuvantien (Konservierungsstoff, Puffer, Stabilisator, Lösungsmittel)
- zwischen Arzneistoffen und dem Material des Infusionsbehälters (z. B. PVC) oder der medizinischen Ausrüstung, bedingt durch die Art des verwendeten Materials und/oder durch Reaktionen auf der Innenfläche (z. B. Adsorption)[Trissel 1996, Giki et al. 2000, Newton 2009]

Beispiele für Wirkstoffinkompatibilitäten

[Josephson 2006, Höpner et al. 2003]

Substanzen, die in Kombination mit einer anderen Substanz eine physikalisch-chemische Veränderung erfahren.

Aminoglykoside

Chlordiazepoxid

Diazepam

Digitalisglykoside

Pentobarbital

Phenytoin

Secobarbital

Natriumbikarbonat

Theophyllinderivate

Substanzen, die unter bestimmten Bedingungen zu einer physikalisch-chemischen Veränderung führen.

Alprostadil

Clonidin

Dobutamin

Dopamin

Doxapram

Epinephrin (Adrenalin)

Glyceroltrinitrat

Milrinon

Norepinephrin (Noradrenalin)

Nitroprussid-Natrium



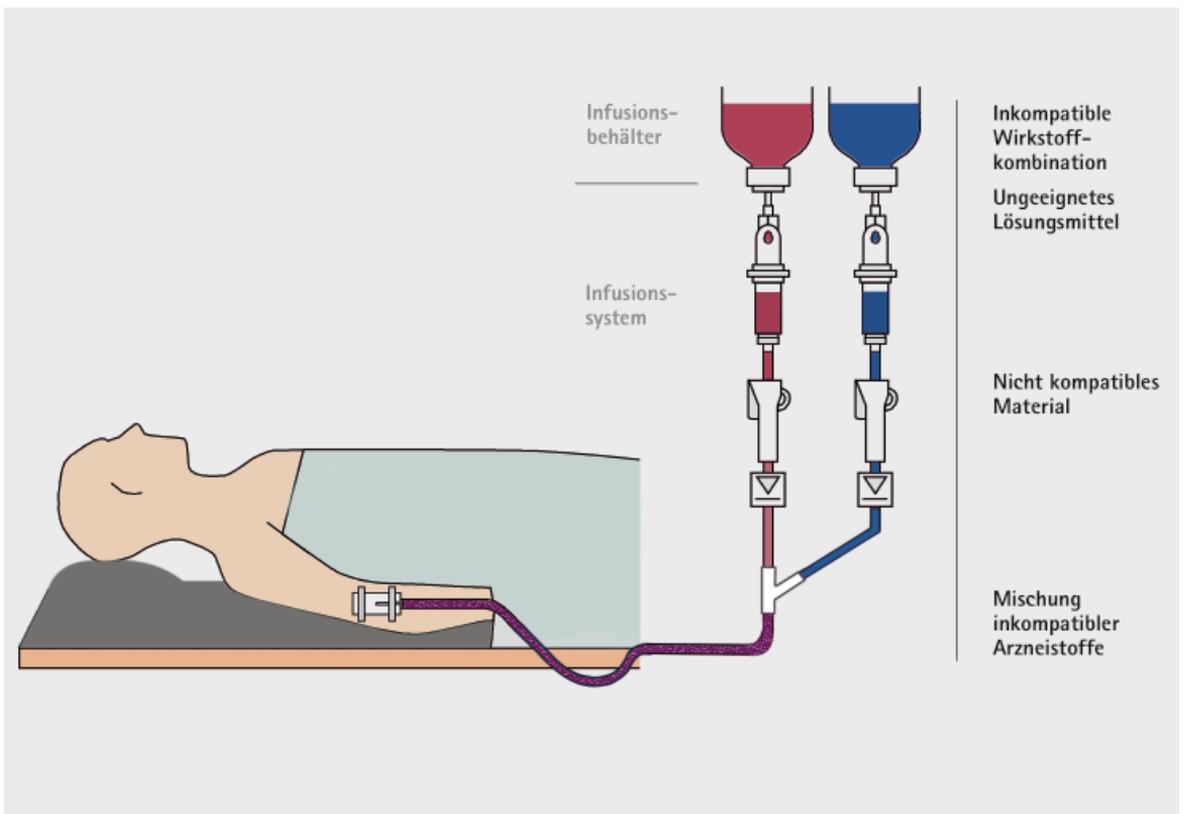
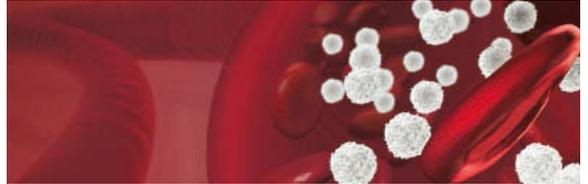


Abb. 3: Häufigste Ursachen von Inkompatibilitäten in der Standard-Infusionstherapie

Arzneimittel-Inkompatibilitäten

Folgen

Folgen für den Patienten

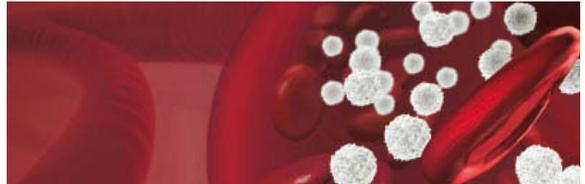
- Schädigung durch toxische Produkte
- Bildung von Emboli aus Partikeln, die durch Kristallisation und Zersetzung entstanden sind
- Versagen der Therapie



Präzipitationen oder die Bildung toxischer Neben- oder Abbauprodukte können zahlreiche nachteilige Konsequenzen für den Patienten haben, die Bandbreite reicht von Thrombophlebitis bis zum Multiorganversagen. Die Verminderung oder sogar Elimination der wirksamen Arzneistoffmenge kann der Grund eines Therapieversagens sein. Das Ausmaß der Schädigung hängt vom Zustand des Patienten (Alter, Gewicht, Art und Schweregrad der Erkrankung) und vom Typ der verabreichten Substanz ab. Bei Neugeborenen und Kindern sind die Folgen physikalisch-chemischer Inkompatibilitäten besonders dramatisch [Höpner 2007].

In der medizinischen Fachliteratur finden sich nur wenige Angaben zur Häufigkeit von Inkompatibilitäten. Eine Untersuchung von Inkompatibilitäten auf einer pädiatrischen Intensivstation ergab, dass 3,4 % aller Arzneistoffkombinationen inkompatibel waren [Gikic et al. 2000].

Als lebensbedrohend wurden von Tissot et al. [2004] 26 % der auf einer Intensivstation beobachteten Inkompatibilitäten gewertet. In einer anderen Übersichtsarbeit fanden sich bei 15 % von 78 verschiedenen Medikationsschemata Inkompatibilitätsreaktionen [Vogel Kahmann et al. 2003]. Taxis und Barber [2004] berichteten, dass in der Intensivmedizin klinische Inkompatibilitäten 25 % der Medikationsfehler ausmachten. In anderen Veröffentlichungen wird angegeben, dass abhängig vom Typ der Versorgungseinrichtung bis zu 80 % der intravenös verabreichten Arzneistoffe mit einem ungeeigneten Lösungsmittel zubereitet worden waren [Cousins et al. 2005, Hoppe-Tichy et al. 2002].



Beispiele für Komplikationen infolge einer Inkompatibilität	Schweregrad	Klinische Therapie	Liegezeit	Zusätzliche Kosten ¹
Multiorganversagen schwere hepatische Dysfunktion Toxischer Schock Organversagen	Hoch	Intensivmedizinische Behandlung (Therapie/Überwachung/Ernährung usw.)	4–30 Tage Intensivstation + 4–30 Tage Normalstation	7.556 € – 56.670 €
Lokaler Embolus Myokarditis Systemische allergische Reaktion Leichte Organfunktionsstörung Respiratorische Störungen	Mittel Hoch	Intensivstation (Beobachtung/Überwachung/Therapie)	1–7 Tage Beatmung + 1–7 Tage Normalstation	1.136 € – 7.952 €
Thrombose Lokale allergische Reaktion	Mittel	Verlängerte Behandlung in der Klinik (Beobachtung/Überwachung)	0 Tage Beatmung + 1–3 Tage Normalstation	382 € – 1.146 €
Thrombophlebitis Phlebitis	Mittel Leicht	Lokale Behandlung (keine zusätzliche Überwachung)	0 Tage Intensivstation + 0–1 Tag Normalstation	0 € – 382 €
Lokale Rötung	Leicht	Keine Komplikation beim Patienten	0 Tage Intensivstation + 0 Tage Normalstation	0 €

Physikalische Reaktion Chemische Reaktion
 Inkompatibilitäten

Literatur
¹ Gianino et al. 2007, Bertolini et al. 2005

Abb. 4: Geschätzte zusätzliche Kostenbelastung durch Komplikationen infolge von Inkompatibilitäten. Zur einfacheren Zuordnung der Komplikation zur Kostenangabe sind Schweregrade angegeben.

Ökonomische Auswirkungen

Die nachteiligen Auswirkungen von Inkompatibilitäten sind verlängerte Liegezeiten in der Klinik sowie erhöhte Gesamtkosten für Klinikaufenthalte.

Die zusätzliche Kostenbelastung durch schwere respiratorische Komplikationen infolge toxischer pharmakologischer Wechselwirkungen kann im Einzelfall bis zu 56.670 € ausmachen.

Risikobedingte Kosten in der medizinischen Einrichtung

Die dem Risiko zuzuschreibende Kostenbelastung kann anhand der damit zusammenhängenden Kosten für die klinische Behandlung und den verlängerten Klinikaufenthalt ermittelt werden. Die Grundlage sind die durchschnittlich pro Tag entstehenden Kosten [Gianino 2007, Bertolini 2005], der zu erwartenden klinischen Therapie. Abb. 4 zeigt die rechnerischen Ergebnisse für bestimmte Komplikationskategorien.

Fazit

Für den Gesundheitsdienstleister bedeutet es eine Budgetschockung, wenn unerwünschte Ereignisse infolge medikamentöser Wechselwirkungen vermieden werden. Hinsichtlich schwerer Komplikationen, die eine umfangreiche intensivmedizinische Behandlung mit mehrtägigem Klinikaufenthalt erfordern, kann die Einsparung zwischen 7.556 und 56.670 € betragen.

Arzneimittel-Inkompatibilitäten



Präventionsstrategien

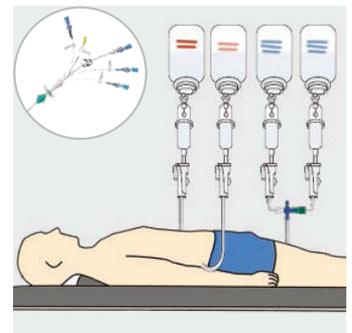
Abb. 5: Planung des vorgesehenen Verabreichungsregimes und strukturierte räumliche und zeitliche Anordnung der Medikation, um eine simultane Applikation inkompatibler Medikamente über ein Katheterlumen zu vermeiden.

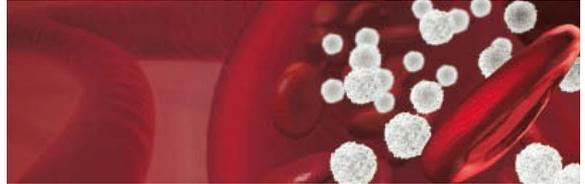


Abb. 6: Prüfung der Kompatibilität anhand von Datenbanken, Software zur Ermittlung von Inkompatibilitäten (z. B. KiK) und Fachinformationen.



Abb. 7: Standardisierte Zuordnung der Lösungstypen (Fettemulsion, Kohlenhydrate, Elektrolyte) entsprechend den farbocodierten Katheterkonnektoren.





Präventionsstrategien

Gefährliche Inkompatibilitäten lassen sich vermeiden durch:

- Überprüfung der Lösungen und Pharmaka hinsichtlich ihrer Kompatibilität bzw. etwaiger Inkompatibilitätsprobleme im Vorfeld der Umsetzung der Therapie. Die für die Behandlung verwendeten Materialien (z. B. Lösungsmittel, Infusionsbehälter und -system) und das Infusionsregime sind in die Überlegungen einzubeziehen (Abb. 6).
- Genaue und eindeutige Kennzeichnung aller Arzneistoffzubereitungen (einschließlich Arzneistoff und Konzentration).
- Zwingende Prüfung, ob andere Verabreichungsmodalitäten und/oder der Einsatz von Multilumen-Kathetern in Betracht kommen (Abb. 7).
- Zeitliche und örtliche Trennung der Arzneistoffgaben, beispielsweise durch Spülen des Infusionssystems mit einer neutralen intravenösen Lösung vor Verabreichung des nächsten Arzneistoffs (Abb. 5) [Craven et al. 2007b, RCN 2005, Riemann et al. 2005, Höpner et al. 2003, Vogel Kahmann et al. 2003, Hoppe-Tichy et al. 2002].

Durch den Einsatz von Inline-Filtern kann verhindert werden, dass Partikel, die durch Inkompatibilitäten entstanden sind, in den Körper gelangen. Inline-Filter halten feste Partikel von mindestens 0,2 µm (abhängig von dem gewählten Filtermodell) Größe zurück [Schröder 1993, Schröder 1994]. Dadurch kann der Filter verstopfen. Dies darf nicht als Fehlfunktion des Filters interpretiert werden, sondern sollte Anlass für eine Überprüfung der Medikation sein, um Inkompatibilitäten auszuschließen.

Prävention

- Überprüfung bezüglich etwaiger Kompatibilitätsprobleme
- Prüfung der Stabilität der Pharmaka in Trägerlösungen
- Genaue und eindeutige Kennzeichnung jeder Arzneistoffzubereitung
- Zeitliche und örtliche Trennung der Arzneistoffgaben
- Zwingende Prüfung, ob andere Verabreichungswege in Betracht kommen
- Einsatz von Multilumen-Kathetern

Schutz

- Einsatz von Inline-Filtern

Arzneimittel-Inkompatibilitäten

Risiko- prävention



Ecoflac® plus

Modernster Behälter für intravenöse Lösungen, der ein sicheres und einfaches Arbeiten auf allen Stufen der intravenösen Therapie vom Mischen bis zur Verabreichung der Arzneistoffe bietet. Vom Behälter ausgehende Inkompatibilitäten werden durch ein spezielles Polyethylen-Material des Behälters verhindert, das die folgenden Eigenschaften hat:

- Chemisch inert
- Toxikologisch sicher
- Ohne Weichmacher, Zusatzstoffe oder andere Verbindungen.
- Ohne Substanzen, die in das Endprodukt gelangen könnten.



KiK – Kompatibilität im Katheter

Einzigartige Software zur Ermittlung von Inkompatibilitäten in Infusionsregimen

- Zeigt Inkompatibilitäten zwischen verschiedenen Medikamenten, Trägerlösungen und Zusätzen
- Anordnung der Medikamente / Infusionslösungen auf verschiedene Katheterlumina



ConComp®

Kostenlose Datenbank zu den mit Ecoflac® plus kompatiblen Substanzen.

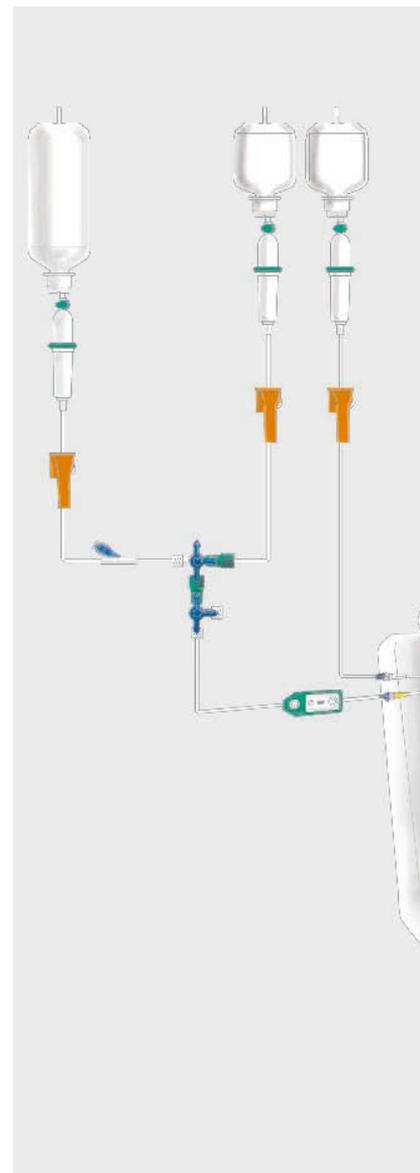
- Enthält Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen, Trägerlösungen und Behältermaterialien.
- Bietet eine Übersicht über die Fachliteratur zur Kompatibilität von Arzneistoffen und Behältern.



Intrafix® SafeSet Neutrapur® (ohne PVC)

Prävention von Wechselwirkungen zwischen bestimmten Arzneistoffen und dem Infusionsmaterial.

- Diese Infusionsleitungen eignen sich für die Verabreichung von Arzneistoffen, die nicht mithilfe PVC-haltiger Materialien verabreicht werden sollten.

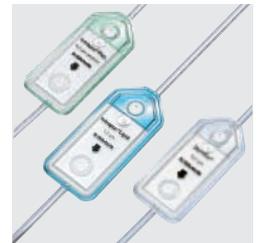
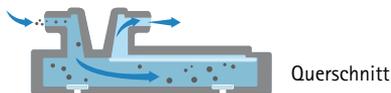




Intrapur® und Sterifix® Infusionsfilter

Breite Palette von Filtern für eine sichere Infusionstherapie.

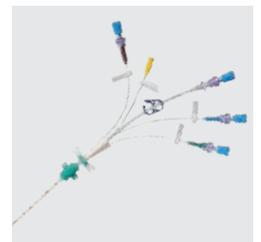
- Feste Partikel und Präzipitate, die infolge von Inkompatibilitäten entstehen, werden zurückgehalten und dadurch ihr Eindringen in den Körper verhindert.
- Indikator für Filterblockaden infolge chemischer oder physikalischer Reaktionen.



Certofix® Multilumen-Katheter

Zentrale Venenkatheter für die anspruchsvolle und vielfältige Infusionstherapie. Der Einsatz von Multilumen-Kathetern reduziert das Risiko von Inkompatibilitäten:

- Separate Lumina (distal, medial, proximal) bieten dem Anwender nicht nur die Möglichkeit, Lösungen bzw. Pharmaka, die miteinander inkompatibel sind, räumlich getrennt zu applizieren, der Multilumenkatheter erleichtert auch die Abbildung von therapiebezogenen, ggf. standardisierten Infusionsregimen.
- Die KiK-Datenbank (Kompatibilität im Katheter) unterstützt bei der Festlegung von Infusionsregimen mit Angaben zur Lumenbelegung und Unverträglichkeiten sowie Empfehlungen zur zeitlich versetzten Applikation.



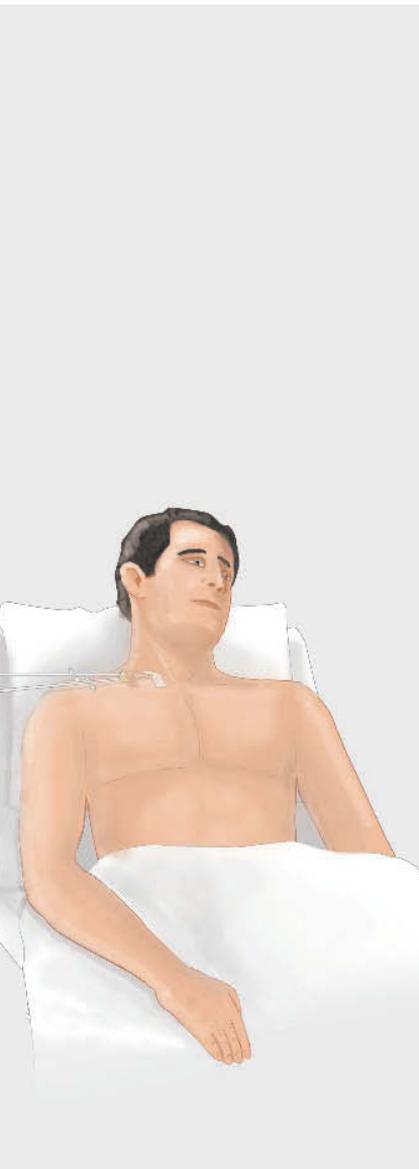
B. Braun Omniflush®

Omniflush® ist eine gebrauchsfertige, mit NaCl 0,9 % vorgefüllte Spritze zum Spülen.

- Ready-to-use: Kontaminations-, Verletzungs-, Verwechslungs- und Inkompatibilitätsrisiken senken und damit Sicherheit für Patient und Anwender erhöhen.
- Lösung und innerer Spritzenkanal sind steril (SAL 10⁶).

Omniflush® Sterile Field

Lösung und Spritze in der Umverpackung sind steril und für die Anwendung im sterilen Feld geeignet.

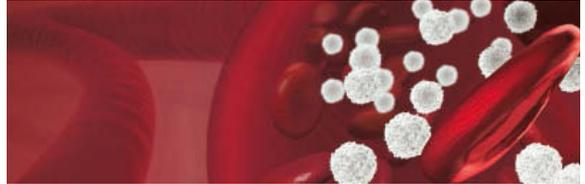


Arzneimittel-Inkompatibilitäten

Literatur

Literatur

- Craven RF, Hirnle CJ. Chapter 29: Medication administration. In: Craven RF, Hirnle CJ. *Fundamentals of nursing – human health and function*. 5. Edition, Philadelphia [u. a.]: Lippincott Williams & Wilkins 2007a; 558-559
- Craven RF, Hirnle CJ. Chapter 30: Intravenous therapy. In: Craven RF, Hirnle CJ. *Fundamentals of nursing – human health and function*. 5. Edition, Philadelphia [u. a.]: Lippincott Williams & Wilkins 2007b; 604-639
- Cousins DH, Sabatier B, Begue E, Schmitt C and Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 195-195
- Douglas JB, Hedrick C. Pharmacology. In: Perucca R *Infusion therapy equipment: types of infusion therapy equipment*. In: *Infusion therapy in clinical practise*. Philadelphia: *Saunders* 2001; 176-208
- Gianino MM, Vallino A, Minniti D, Abbona F, Mineccia C, Silvaplana P and Zotti CM. A method to determine hospital costs associated with nosocomial infections (transl), *Ann Ig* 2007; 19(4): 381-392
- Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A and Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000; 22(3): 88-91
- Höpner JH, Schulte A, Thiessen J, Knuf M and Huth RG. Preparation of a compatibility chart for intravenous drug therapy in neonatal and pediatric intensive care units. *Klin Padiatr* 2007; 219(1): 37-43
- Hoppe-Tichy T, Noe-Schwemm S, Wahlig A and Taxis K. Medikationsfehler bei der Applikation Parenteraler Arzneimittel. [Medication errors in parenteral drug administration.] *Krankenhauspharmazie* 2002; 23:11-17
- Josephson DL. Risks, complications, and adverse reactions associated with intravenous infusion therapy. In: Josephson DL. *Intravenous infusion therapy for medical assistants*. The American association of Medical Assistants. Clifton Park: Thomson Delmar Learning 2006; 56-82
- Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30(5): 379-407
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health System Pharm* 2008; 65(Sep): 1648-1654
- Newton, D. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(Feb): 348-357
- RCN. Royal College of Nursing. *Standards for infusion therapy*. 2005



Riemann T, Schröder F. More effective prevention of incompatibility reactions through the use of four lumen central venous catheters in critically ill patients. *PflegenIntensiv* 2005; 2(1): 57

Schröder F. Kompatibilitätsprobleme in der Intensivmedizin. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21: 52-58

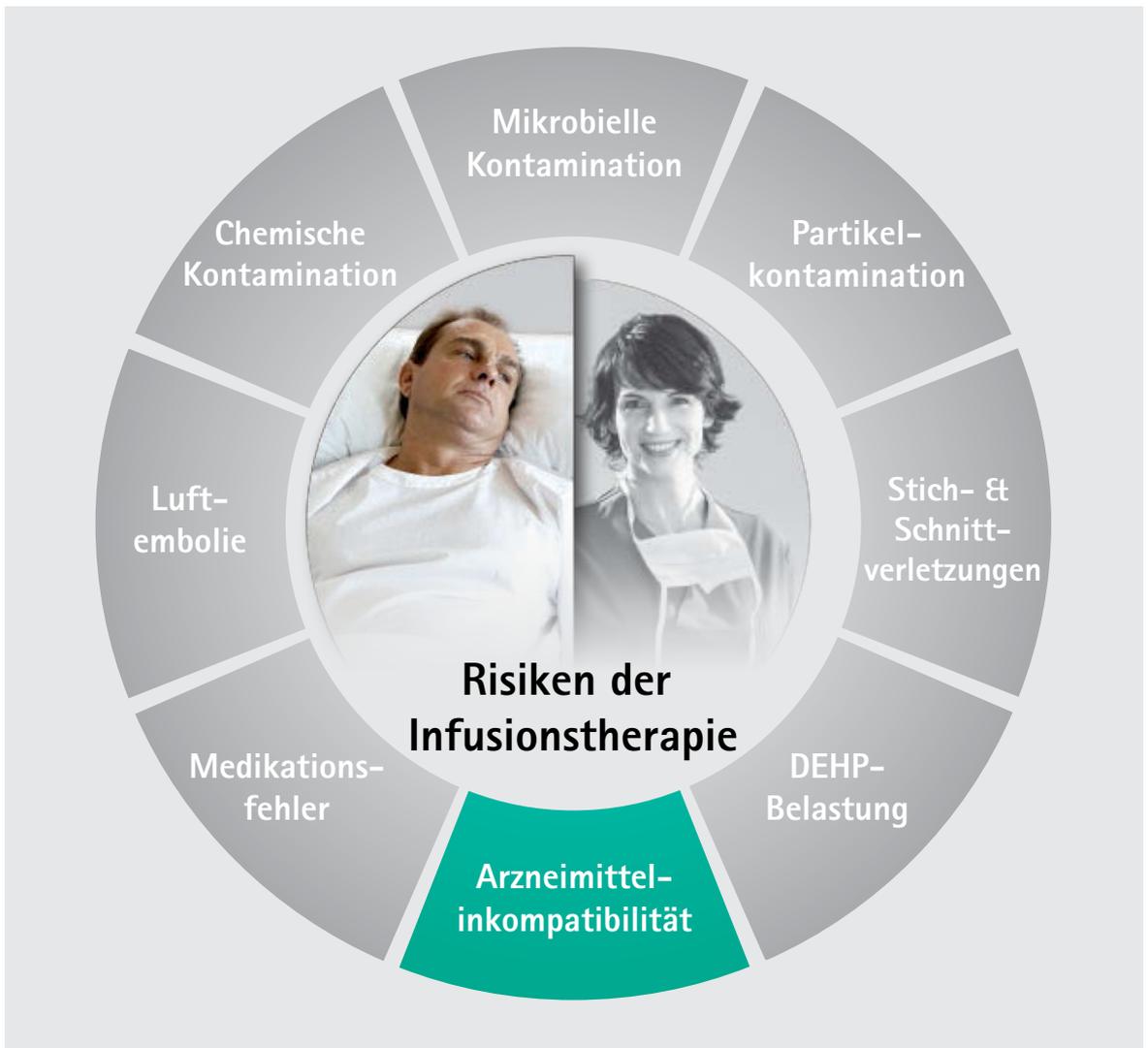
Schröder F. Ursachen und Prävention von Inkompatibilitäten in der Intensivmedizin. In: Heeg P, Lenz G. Infusionstherapie. Melsungen: Bibliomed 1993; 27-41

Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 9th ed. Bethesda: American Society of Pharmacists 1996

Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F and Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25: 353-359

Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Högler A, Schmid B and Splisgardt H. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". *Anaesthetist* 2003; 52(5): 409-412

Taxis K, Baber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 815-817



Diese wissenschaftliche Übersicht richtet sich an Fachpersonal in der Patientenversorgung. Sie basiert auf der Auswertung der Fachliteratur und der Leitlinien. Dies ist gedacht als Einführung in die typischen Risiken der Infusionstherapie, um das Fachpersonal aufmerksamkeits- und bewussteinsschärfend auf diese Probleme hinzuweisen. In seiner summarischen Form beschränkt sich der Text auf eine Übersicht, die nicht alle speziellen Bedingungen berücksichtigen kann und soll. Bei nicht korrekter Auslegung der Hinweise übernimmt B. Braun keine Verantwortung für die möglichen Konsequenzen therapeutischer Maßnahmen auf der Grundlage dieser Übersicht.

B. Braun Melsungen AG | Hospital Care | 34209 Melsungen | Deutschland
 Tel. +49 5661 71-0 | www.bbraun.de | www.sichereinfusionstherapie.de

B. Braun Austria GmbH | Otto-Braun-Str. 3-5 | 2344 Maria Enzersdorf | Österreich
 Tel. +43 2236 465 41-0 | Fax +43 2236 484-79 | www.bbraun.at

B. Braun Medical AG | Seesatz 17 | 6204 Sempach | Schweiz
 Tel. +41 58 258 50-00 | Fax +41 58 258 60-00 | www.bbraun.ch