

Inkompatibilitäten-reduzierende Infusionsschemata für die Arzneimitteltherapie bei Intensivpatienten

Incompatibility-reducing infusion charts for pharmacotherapy of intensive care patients

A. Mohr¹ · M. Bodenstein² · I. Sagoschen³ · O. Schreiner⁴ · I. Krämer¹

► **Zitierweise:** Mohr A, Bodenstein M, Sagoschen I, Schreiner O, Krämer I: Inkompatibilitäten-reduzierende Infusionsschemata für die Arzneimitteltherapie bei Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* 2021;62:528–537. DOI: 10.19224/ai2021.528

Zusammenfassung

Hintergrund: Die umfangreiche parenterale Pharmakotherapie von Intensivpatienten stellt aufgrund unterschiedlicher physikalisch-chemischer Arzneimitteleigenschaften ein hohes Risiko für Inkompatibilitäten dar. Ziel dieser Arbeit war die Erstellung eines Maßnahmenbündels, bestehend aus Kompatibilitätstabellen und speziellen Infusionsschemata für 3- bis 5-lumige zentralvenöse Katheter für fünf Intensivstationen der Universitätsmedizin Mainz, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern.

Methodik: Daten zur (In-)Kompatibilität aller stationsüblichen Parenteralia wurden in jeder möglichen Zweierkombination in den Datenbanken Trissel's Clinical Pharmaceutics Database und STABILIS recherchiert. Die Ergebnisse (kompatibel, inkompatibel, widersprüchliche Daten, keine Daten) wurden in Kompatibilitätstabellen dargestellt. Die Arzneimittel wurden anschließend anhand des pH-Wertes, der Applikationsdauer und der medizinischen Indikation in 5 Gruppen kategorisiert.

Ergebnisse: Stationsspezifische Kompatibilitätstabellen wurden für 71 bis 92 Arzneimittel erstellt. Für 34 % bzw. 9 % der Arzneimittelkombinationen wurde Kompatibilität bzw. Inkompatibilität beschrieben, für 5 % waren die Daten inkonsistent, für etwa 50 % liegen keine Daten vor. Durch Zuordnung der 5 Kategorien Dauerinfusionen (DI) Katecholamine, DI sauer, Kurzinfusionen, DI basisch, Ernährung und Problemarznei-

mittel zu den einzelnen Lumen des ZVK wurden Inkompatibilitäten-reduzierende Standardinfusionsschemata erstellt und den Stationen zusammen mit den Kompatibilitätstabellen zur Verfügung gestellt.

Schlussfolgerung: Inkompatibilitäten-reduzierende Standardinfusionsschemata in Kombination mit Kompatibilitätstabellen stellen praktikable Arbeitshilfen für das medizinischen Personal dar, um die Arzneimitteltherapiesicherheit von Intensivpatienten zu verbessern.

Summary

Background: Various physico-chemical characteristics of parenteral drugs can induce incompatibilities and high risks of corresponding side effects in intensive care patients. The aim of this study was to improve medication safety in five intensive care units of the University Medical Center Mainz by establishing compatibility tables and specific infusion charts for 3- to 5-line central venous catheters (CVC).

Methods: Trissel's Clinical Pharmaceutics Database and STABILIS were searched for (in)compatibility data (all possible duplicate combinations) of the parenteral drugs used at the intensive care units. Results (compatible, incompatible, inconsistent, no data) were presented in compatibility tables. Based on pH-value, indication and duration of administration the medicinal products were subsequently categorised in five groups and compiled as incompatibility-reducing infusion charts.

- 1 Apotheke
 - 2 Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. C. Werner)
 - 3 Zentrum für Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. T. Münzel)
 - 4 1. Medizinische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. P.R. Galle)
- der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Intensivtherapie – Kompatibilität – Inkompatibilität – Parallelinfusion – Infusionsmischung – Arzneimitteltherapiesicherheit

Keywords

Intensive Care – Compatibility – Incompatibility – Simultaneous Infusion – Infusion Mixture – Medication Safety

Results: Ward-specific compatibility tables were developed for 71 to 92 drugs. 34 % and 9 % of the combinations were categorised as compatible or incompatible, respectively. No data could be found for 50 % of the combinations, and data were inconsistent for 5 % of the combinations. The resulting five groups of parenteral medicines were continuously infused (CI) catecholamines, CI acidic medicinal products, CI alkaline medicinal products, intermittently infused solutions, and parenteral nutrition products. Each group was assigned to a lumen of the 3–5 lumen CVC. The ward-specific incompatibility-reducing standard infusion charts were implemented as printed posters and pdf files.

Conclusion: Ward-specific incompatibility-reducing standard infusion charts combined with compatibility tables should be implemented in a joint effort of physicians, nurses and pharmacists to improve medication safety of intensive care patients.

Hintergrund

Zur Applikation der umfangreichen parenteralen Pharmakotherapie erwachsener, intensivpflichtiger Patienten werden üblicherweise 3- bis 5-lumige zentralvenöse Katheter (n-L-ZVK) genutzt, die eine simultane Applikation unterschiedlicher Arzneimittel ermöglichen [1]. Es wurde berichtet, dass 12 % der auf Intensivstationen simultan applizierten Arzneimittelkombinationen inkompatibel sind [19]. Mit zunehmender Anzahl der intravenös verabreichten Arzneimittel und limitierter Zahl venöser Zugänge steigt das Risiko für Inkompatibilitäten [2,3]. Dabei handelt es sich um physikalisch-chemische Reaktionen zwischen Arzneimitteln, Lösungsmitteln, Trägerlösungen und/oder Infusionszubehör (Behälter, Leitung, Filter), die mit einer Abnahme der Wirkstoffkonzentration und/oder Bildung von toxischen Zeretzungsprodukten einhergehen [4–7]. Zu unterscheiden sind sichtbare, mani-

feste Inkompatibilitäten (Veränderung des Aussehens, der Farbe, der Klarheit; Auftreten von Trübung; Ausfällungen; Gasentwicklung) von nicht-sichtbaren, larvierten Inkompatibilitäten [6,8]. Inkompatibilitäten treten konzentrations- und zeitabhängig auf und kommen daher besonders in Mischspritzen und Mischinfusionen vor. Inkompatibilitäten können aber auch bei kurzem Kontakt der Infusionslösungen in Infusionssystemen, beispielsweise Hahnbanken oder Y-Verbindern („Y-site-Administration“), innerhalb weniger Minuten auftreten [1]. Arzneistoffe liegen in Infusionslösungen häufig als lösliche Salze von schwachen Basen oder schwachen Säuren vor. Wenn die Infusionsmischung verschiedener Arzneimittel mit starken pH-Wertänderungen einhergeht, kann daraus die Bildung einer schlecht- oder nicht-löslichen freien Base oder Säure des Arzneistoffs resultieren [9,10]. Als Folgen von Ausfällungen werden u. a. Katheter- und Filterokklusionen, Throm-

busbildungen, Hypersensitivitätsreaktionen, das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS), pulmonale Toxizität sowie Therapie- und Organver-sagen beschrieben [5,11–15].

Die Vorbereitung und Applikation von parenteralen Arzneimitteln erfolgen bei im Krankenhaus behandelten Patienten überwiegend durch das Pflegepersonal unter ärztlicher Verantwortung [5]. Neben Dosierung, Infusionsdauer und Hygienemaßnahmen sind bei der Applikation auch besonders die Kompatibilitäten der Arzneimittel zu berücksichtigen [5]. Zur Beurteilung von Kompatibilitäten stehen dem medizinischen Personal regelhaft die Fachinformationen der eingesetzten Arzneimittel zur Verfügung, die oft unzureichende Informationen zu dieser Fragestellung enthalten [5,8]. Die fehlende Information führt zu Maßnahmen (u. a. Anlage zusätzlicher venöser Zugänge, Priorisierung von Infusionen, Austausch von Infusionsleitungen, Veränderung der Darreichungsform), die neue Fehlerquellen darstellen und die Patientensicherheit gefährden können [16].

Zur Vermeidung von Inkompatibilitäten bei der simultanen intravenösen Applikation mehrerer Arzneimittel werden in der Literatur Verfahrensanweisungen [5,17], standardisierte Infusionsschemata und -zeitpläne [5,18,19], Farbkodierungen [5,20] sowie Kreuz- bzw. Kompatibilitätstabellen [5,8,12,21–24] beschrieben. Die Resolution CM/Res2016(2) des Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care (Council of Europe) fordert die Etablierung eines Manuals zum Umgang mit Parenteralia in Einrichtungen des Gesundheitswesens, das auch die Rekonstitution und Kompatibilität der Arzneimittel berücksichtigt [25]. Kompatibilitäten sind dabei anhand von Ergebnissen experimenteller Untersuchungen durch Krankenhausapotheker zu interpretieren, auf Übertragbarkeit zu prüfen, für die Stationen verständlich auszuarbeiten und bereitzustellen. Das resultierende Dokument bzw. die Da-

tenbank soll in der Apotheke und allen klinischen Bereichen zur Verfügung stehen [25].

Die Universitätsmedizin Mainz verfügt über eine langjährige Erfahrung mit Inkompatibilitäten-reduzierenden Standardinfusionsschemata bei Intensivpatienten, Stammzelltransplantationspatienten und (kinder-)onkologischen Patienten mit Mehrlumenkathetern. Inkompatible Arzneimittel werden dabei unterschiedlichen Infusionsleitungen und Katheterlumen zugeordnet und den Anwendern zum Aushang als Poster zur Verfügung gestellt [5].

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung stationspezifischer Kompatibilitätstabellen und die Aktualisierung der Inkompatibilitäten-reduzierenden Infusionsschemata für die fünf Erwachsenen-Intensivstationen der Universitätsmedizin Mainz, um infusionsassoziierte Inkompatibilitäten zu vermeiden.

Methodik

Kompatibilitätstabelle

Die regelmäßig eingesetzten Arzneimittel je Intensivstation der UM Mainz wurden mit Hilfe der Stationsleitungen identifiziert, aufgelistet und alphabetisch gegeneinander in Tabellen mit Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.0.0 eingetragen. Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung, deren Einzelkomponenten, bilanzierte Vollelektrolytlösungen mit organischen Anionen sowie Blut- und Transfusionsprodukte wurden nicht in die Kompatibilitätstabellen aufgenommen [5].

Die Datenrecherche zur physikalisch-chemischen (In-)Kompatibilität wurde für 1:1-Infusionsmischungen in der Infusionsleitung für jede mögliche Zweierkombination der identifizierten Arzneimittel in zwei speziellen Datenbanken durchgeführt:

- Online-Version der Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database
- STABILIS®-Datenbank.

In den Datenbanken werden als Kompatibilitätstypen „Y-Site“-Kompatibilität, Mischspritze und Mischinfusion un-

terschieden. Die „Y-site“-Infusionsmischung entspricht der zu bearbeitenden Fragestellung, da sie die simultane Applikation von Parenteralia, die über einen Y-Verbinder oder über eine Hahnbank in einer Infusionsleitung zusammenlaufen, beschreibt [5]. Lagen für eine Arzneimittel-Kombination keine Informationen zur „Y-Site“-Kompatibilität in den Datenbanken vor, wurde – wenn vorhanden – auf Kompatibilitätsangaben zur Mischspritze und/oder zur Mischinfusion zurückgegriffen. Die Rechercheergebnisse wurden in Kompatibilitätstabellen kodiert dargestellt:

- K (grün, kompatibel)
- A (gelb, widersprüchliche Daten)
- I (rot, inkompatibel)
- leeres Feld (keine Daten) [5].

Bei unterschiedlichen Angaben zur gleichen Zweierkombination in den beiden Datenbanken wurde immer A angegeben [5]. War eine Zweierkombination nur in einer Datenbank gelistet, wurden diese Informationen übernommen.

Infusionsschemata

Für jede Station wurden spezifische Standard-Infusionsschemata für 3- und 5- bzw. 4- und 5-L-ZVK anhand der Kompatibilitätstabellen mit Microsoft® Powerpoint® für Mac 2011, Version 14.0. erstellt. Die Gruppierung der Arzneistoffe erfolgte anhand des pH-Wertes, der Applikationsdauer und der medizinischen Indikation mit dem Ziel, die simultane Applikation über die gleiche Infusionsleitung zu ermöglichen [5]. Dabei wurden 5 Kategorien gebildet:

- Dauerinfusion (DI) „Katecholamine“
- DI sauer
- Kurzinfusion (KI)
- DI basisch
- Ernährung.

Arzneimittel mit sehr hohem Inkompatibilitätsrisiko (z. B. Amiodaron) oder unzureichenden Kompatibilitätsdaten (z. B. Novaminsulfon) wurden nicht zugeordnet, sondern als „Problemarmittel“ aufgelistet. Angaben zu geeigneten Trägerlösungen und spezielle Hinweise wurden den Fachinformationen der Fertigarzneimittel entnommen und in den Schemata kodiert dargestellt

(rot = Glucose 5 %, blau = 0,9 % Natriumchlorid-Lösung) [26]. Gelbe Rahmen kennzeichnen gebrauchsfertige (ready-to-use, RTU) bzw. applikationsfertige (ready-to-administer, RTA) Arzneimittel.

Geeignete In-line-Filter (0,2 µm bzw. 1,2 µm bei Lipid-, liposomalen Infusionslösungen) wurden in den Infusions-schemata eingezeichnet. Zur Vorgehensweise bei der Applikation der Infusionsregime wurde eine 10-Punkte-Regel erstellt.

Ergebnisse

Kompatibilitätstabellen

Je Intensivstation wurden 71 bis 92 regelmäßig eingesetzte Arzneimittel identifiziert. Für diese Arzneimittel wurden jeweils stationsspezifische Kompatibilitätstabellen erstellt (Abb. 1). Für rund 43 % der Zweierkombinationen konnten Informationen zur (In-)Kompatibilität ermittelt werden. Dabei war für durchschnittlich 34 % bzw. 9 % der

Arzneimittel-Kombinationen Kompatibilität bzw. Inkompatibilität beschrieben. Für 5 % der Zweierkombinationen lagen widersprüchliche und für etwa 50 % der Zweierkombinationen keine Kompatibilitätsdaten vor. Etwa 98 % der Kompatibilitätsangaben stammen aus Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database. Unterschiedliche Informationen zur Kompatibilität der Infusionsmischungen zwischen den Datenbanken wurden bei weniger als 1 % der recherchierten

Abbildung 1

Infusions-Management AN-INT	Aciclovir	Adrenalin	Alprostadil	Amiodaron	Ampicillin/Sulbactam	Argatroban	Calciumgluconat	Caspofungin	Cefazolin	Ceftazidim	Ceftriaxon	Ciprofloxacin	Clarithromycin	Clindamycin	Clonazepam	Clonidin	Colistin	Cotrimoxazol	Dalteparin	Daptomycin
Aciclovir		I		I	I	K	K	A	K	K	K	I		K			A	K		I
Adrenalin	I		K	K	A	K	K	K	K	K	K			K		K	K	I		K
Alprostadil		K							K											
Amiodaron	I	K			I	A	A	K	A	I	A	K		K		I		I		K
Ampicillin/Sulbactam	I	A		I		K	A	I	A	A	A	I		A				I		K
Argatroban	K	K		A	K		K	K	K	K	K	K		K				K		K
Calciumgluconat	K	K		A	A	K		K	K	K	I	K		K			K	I		K
Caspofungin	A	K		K	I	K	K		I	I	I	K		I				I		K
Cefazolin	K	K	K	A	A	K	K	I		K	K			K				I		K
Ceftazidim	K	K		I	A	K	K	I	K		K	K	I	K			K	I		K
Ceftriaxon	K	K		A	A	K	I	I	K	K				I				I		K
Ciprofloxacin									K				K	I						K
Clarithromycin										I		K					K			
Clindamycin	K	K		K	A	K	K	I	K	K	I	I						I		K
Clonazepam																				
Clonidin		K		I																
Colistin	A	K					K			K			K							
Cotrimoxazol	K	I		I	I	K	I	I	I	I	I			I						K
Dalteparin																				
Daptomycin	I	K		K	K	K	K	K	K	K	K	K		K				K		

Ausschnitt einer Kompatibilitätstabelle am Beispiel der interdisziplinären anästhesiologischen Intensivstation der UM Mainz (K: Kompatibel; A: widersprüchliche Daten; I: Inkompatibel; leeres Feld: keine Daten vorhanden).

Arzneimittel-Kombinationen gefunden. Insbesondere für seltener angewandte Arzneimittel (beispielsweise Epoprostenol und Alprostadil) oder für vorwiegend in Deutschland/Europa eingesetzte Arzneimittel (wie Novaminsulfon, Piritramid und Levosimendan) waren keine oder nur wenig Informationen zur (In-)Kompatibilität der Zweierkombinationen in den Datenbanken verfügbar.

Inkompatibilitäten-reduzierende Standardinfusionsschemata für 3- bis 5-Lumen-ZVK für Erwachsenen-Intensivstationen

In Abbildung 2 und 3 sind beispielhaft die Standardinfusionsschemata für 3- und 5-L-ZVK der interdisziplinären anästhesiologischen Intensivstation und in Abbildung 4 die Standardinfusionsschemata für 4-/5-L-ZVK der kardiologischen Intensivstation dargestellt. Bei 5-L-ZVK-Schemata ist jedem Lumen eine der fünf Kategorien zugeordnet. Bei 3-L-ZVK-Schemata sind Lumen 1 entweder die DI Katecholamine oder die DI sauer oder die Ernährung, Lumen

2 die KI und Lumen 3 die DI basisch zugeordnet. Die 4-L-ZVK-Schemata sind so konzipiert, dass die DI Katecholamine und DI sauer über das gleiche Lumen appliziert werden können (Abb. 4).

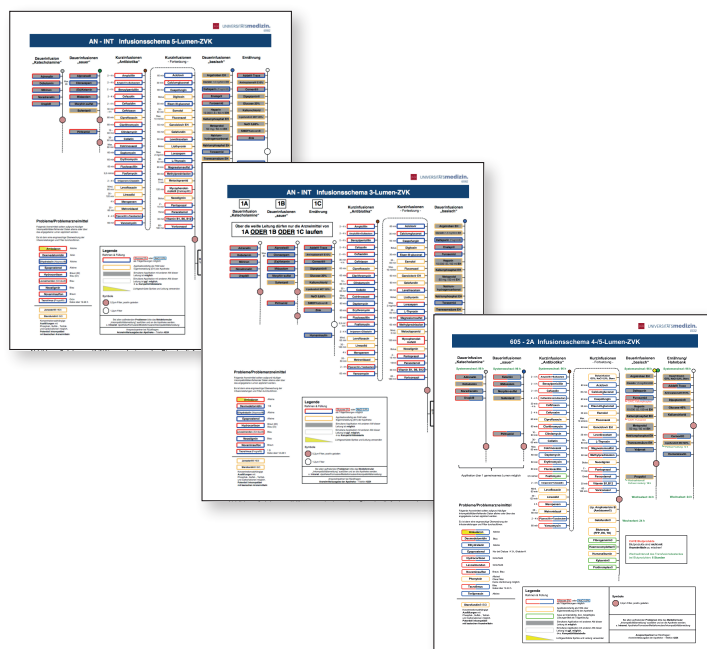
Bei grauer Hinterlegung der Namensfelder in den Standardinfusionsschemata ist die Kompatibilität der Arzneimittel untereinander innerhalb der Infusionsleitung gegeben und die simultane Applikation über eine gemeinsame Infusionsleitung ist möglich. Sollte die simultane Applikation anderer Arzneistoffkombinationen als in den Gruppen vorgegeben oder die Applikation von „Problemarmen“ über ein Lumen erforderlich sein, ist die individuelle Kompatibilität anhand der Kompatibilitätstabelle zu prüfen. Die Applikation inkompatibler Infusionslösungen ist über unterschiedliche Lumen oder konsekutiv mit Zwischenspülen der Leitung über dasselbe Lumen möglich. Bei widersprüchlicher Datenlage oder fehlenden Informationen zur Kompatibilität ist bei simultaner Applikation über dasselbe

Lumen engmaschig visuell auf Inkompatibilitäten zu kontrollieren. Larvierte Inkompatibilitäten können damit nicht ausgeschlossen werden. Falls die Arzneimittel mit Trägerlösungen vor der Applikation zu verdünnen sind, kann mittels der kodierten Rahmenfarbe die geeignete Trägerlösung ausgewählt werden.

Für den praktischen Umgang mit den Infusionsschemata gilt die folgende 10-Punkte-Regel:

1. Identifikation aller benötigten Ausgangsmaterialien (Fertigarzneimittel, Lösungsmittel, Trägerlösung, Primärbehälter(se), Einmalspritze(n) zur volumetrischen Abmessung) und Entnahme aus dem Stationsvorrat
2. Vorbereitung der Infusionslösung(en) inklusive Anbringen der Applikationssysteme (Infusionssysteme, Infusionsleitungen)
3. Zuordnung der Infusionslösungen zum Katheterlumen anhand des Standardinfusionsschemas
4. Überprüfung der Kompatibilität mit anderen bereits laufenden Infusionen anhand des Standardinfusionsschemas
5. Problematische Arzneimittel oder Kurzinfusionen: Überprüfung der Kompatibilität mit anderen bereits laufenden Infusionen anhand der Kompatibilitätstabelle
6. Inkompatible Infusionslösung: Planung einer zeitlich getrennten Applikation
7. Inkompatible Infusionslösung: Auswahl der geeigneten Spüllösungen anhand des Standardinfusionsschemas
8. Inkompatible Infusionslösung: Nach Beenden der inkompatiblen Infusion Zwischenspülen mit geeigneter Spüllösung (10 ml)
9. Infusion an der Hahnbank oder Katheter anschließen
10. Infusion starten.

Abbildung 2,3,4



Die Abbildungen 2,3 und 4 sind in der open access verfügbaren, digitalen Version dieses Beitrags einsehbar: www.ai-online.info

Diskussion

Arzneimittel-Inkompatibilitäten bedingen 25 % der Medikationsfehler in deutschen Kliniken [27]. Nachgewiesenermaßen können mit pharmazeutischen Interventionen Inkompatibilitäten im

Rahmen der Infusionstherapie vermieden, die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessert und Krankenhauskosten reduziert werden [1,28]. Alleine durch die Maßnahme einer getrennten Lagerung von sauren, neutralen, basischen Arzneimitteln mit entsprechend kodiertem Farbsystem konnte die Inkompatibilitätsrate von 15 % auf 2 % gesenkt werden [5,20]. Marsilio et al. konnten durch Applikation über getrennte Zugänge und/oder zeitversetzte Applikation inkompatibler Arzneimittel die Inkompatibilitätsrate von 68 % auf 23 % senken.

(In-)Kompatibilitätsdaten

Zur Kompatibilitätsprüfung genutzte Datenbanken sollten über möglichst vollständige Daten zu einem breiten Spektrum von Arzneimitteln mit hoher Sensitivität (korrekte Ermittlung richtig-positiver Inkompatibilitäten) und Spezifität (Ausschluss falsch-positiver Inkompatibilitäten) verfügen [5,29]. Die primär zur Datenrecherche genutzte Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database [30] stellt das weltweit profilierteste Clinical Decision Support System (CDSS) zu Kompatibilitäten dar [31]. Es handelt sich um eine US-amerikanische Faktendatenbank, in der überwiegend von der FDA zugelassene Arzneimittel referiert werden. Die ebenfalls genutzte Faktendatenbank STABILIS [32] stammt aus Frankreich und enthält Kompatibilitätsdaten zu in Europa zugelassenen Arzneimitteln. Gezielte Literaturrecherchen zu nicht in den Datenbanken referierten Arzneimitteln (z. B. Piritramid, Novaminsulfon) ergaben keine zusätzlichen Erkenntnisse. Da die Evidenz der Kompatibilitätsdaten von den genutzten analytischen Methoden abhängig ist, empfiehlt sich in Zweifelsfällen eine fachkundige Bewertung durch den Apotheker. Auch ist zu beachten, dass unterschiedliche Fertigarzneimittel unterschiedlich formuliert sein können und die Ergebnisse von Kompatibilitätsprüfungen nicht zwangsläufig übertragbar sind [7]. Ebenso kann die Übertragung von Kompatibilitätsdaten auf abweichende Mischungsverhältnisse und damit abweichende Konzentrationen kritisch sein [5,8]. Die Verordnung von Arz-

neimitteln in Standardkonzentrationen [36] vereinfacht die Kompatibilitätsprüfung.

Kompatibilitätstabelle

Kompatibilitäts- und Kreuztabellen sind als praktikable Maßnahme zur Vermeidung von Inkompatibilitäten beschrieben [5,8,12,21,22,24]. Farb- und Buchstabenkodierte Übersichtstabellen sind intuitiv verständlich und übersichtlich [2,5,20,24]. Ähnlich der Kompatibilitätstabelle des Universitätsspitals Basel wurden die hier erstellten stationsspezifischen Tabellen als Poster in den Patienten- und Stationszimmern ausgehängt, um die Information jederzeit direkt zugänglich zu haben [24]. Ein wesentlicher Nachteil der Kompatibilitätstabellen und der genutzten Literatur ist die Beschränkung auf Zweierkombinationen. Es liegen nur sehr wenige Publikationen zu experimentellen Untersuchungen von Mischinfusionen (z. B. (Peridural-)Analgetika, TPN mit Vitaminen, Spurenelementen) oder Infusionsmischungen von mehreren Infusionsarzneimitteln vor. Weitere Untersuchungen sollten sich dieser Fragestellung annehmen.

Allerdings waren rein numerisch auch für 50 % aller geprüften Zweierkombinationen keine Kompatibilitätsdaten verfügbar. Auch Kanji et al. beschreiben, dass für 54 % der geprüften Zweierkombinationen Kompatibilitätsdaten zur Infusionsmischung im Y-Verbinder fehlen [12]. Darunter befinden sich auch in der Praxis bedeutungslose oder unplausible Zweierkombinationen (etwa 5–10 %) wie Doppelmedikationen oder antagonistische AM-Kombinationen. Von Relevanz ist das Fehlen von Kompatibilitätsdaten für selten eingesetzte und neue Arzneimittel, sowie in Europa (und nicht in den USA) gängige Arzneimittel wie Piritramid und Novaminsulfon. Für diese Arzneimittel kann bis zur Publikation experimenteller Untersuchungen nur eine patientennahe Applikation mit minimaler Infusionsmischung empfohlen werden (s. Infusionsschemata).

Blut- und Transfusionsprodukte, bilanzierte Vollelektrolytlösungen und Mischinfusionen zur total parenteralen Er-

nährung (TPN) wurden nicht in die Kompatibilitätstabellen aufgenommen. Blutprodukte sind grundsätzlich als Einzelinfusion zu verabreichen [33]. TPN-Mischinfusionen, insbesondere all-in-one Mischinfusionen aller Makro- (inklusive Lipide) und Mikronährstoffe, haben ein hohes Inkompatibilitätsrisiko und die Infusionsmischung mit anderen Arzneimitteln im Applikationssystem oder im Katheterlumen sollte vermieden werden.

Inkompatibilitäten-reduzierende Infusionsschemata

Häni et al. empfehlen neben der Einführung von Kompatibilitätstabellen und intensiven Schulungen des Stationspersonals die Auflistung besonders kritischer Arzneimittel mit hohem Inkompatibilitätsrisiko [2]. Diese Listen sollen den Stationen zur Verfügung gestellt werden und auch im Patientendatenmanagementsystem (PDMS) hinterlegt sein, um die Kompatibilität bei der Verordnung und Applikation patientenbezogen automatisch prüfen zu können [2].

Alternativ bietet sich die Erstellung von Standardinfusionsschemata an. Sie ermöglichen den Intensivpflegekräften die Zuordnung der verordneten Arzneimittel für den einzelnen Patienten zu den passenden Katheterlumen. Die Zuordnung der Arzneimittel erfolgt dabei anhand der physikalisch-chemischen Eigenschaften, insbesondere der pH-Werte der Infusionslösungen [8–10]. Inkompatibilitäten aufgrund stark unterschiedlicher pH-Werte können so systematisch vermieden werden. Als besonders zielführend hat sich die Kombination der Infusionsschemata mit Kompatibilitätstabellen in einem Maßnahmenbündel erwiesen.

Eine weitere Steigerung der Sicherheit und Effizienz im Umgang mit den Standardinfusionsschemata wird durch den Einsatz vorkonfigurierter Infusionssysteme erreicht. Die an die stationsbezogenen Applikationsschemata angepassten Standardinfusionssets enthalten fest integrierte In-Line-Filter und die Infusionsleitungen sind farblich differenziert und den unterschiedlichen Lu-

men des ZVK zugeordnet. Die Infusionsleitung für Katecholamine ist sehr kurz und auffällig rot gefärbt, um eine patientennahe Applikation zu gewährleisten und längere Kontaktzeiten der Infusionslösungen zu vermeiden.

Die sorgfältige Beobachtung der Infusionsleitungen und die Meldung von Inkompatibilitäten bleibt auch mit dem Maßnahmenbündel unerlässlich. Zur Meldung von sichtbaren Inkompatibilitäten (Auskristallisation, Verfärbungen) an die Apotheke wurde den Stationen im Intranet der UM Mainz ein Meldeformular zur Verfügung gestellt. Gemeldete Inkompatibilitäten können von der Apotheke anhand weiterer Literaturrecherchen und eigener experimenteller Untersuchungen geprüft werden [5]. Anhand der so gewonnenen Erkenntnisse kann das Infusionsmanagement zunehmend an die praktischen Gegebenheiten angepasst und verbessert werden [16].

Bisher wurden die Standardinfusionsschemata der UM Mainz mit den etablierten Datenbanken Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database und STABILIS erstellt. Als weitere Datenquellen kommen die deutschsprachige Datenbank ConComp® und die Software KIK5 (Kompatibilität im Katheter, beide B. Braun Melsungen AG) infrage. In ConComp® sind Kompatibilitätsdaten von Fertigarzneimitteln mit Behältermaterialien und Infusionslösungen gelistet. Mit KIK5 können patientenbezogene die zu infundierenden Arzneimittel auf Kompatibilität geprüft werden. In Abhängigkeit vom eingesetzten Mehr-lumenkatheter wird automatisiert ein Inkompatibilitäten-reduzierendes Infusionsschema erstellt, das ausgedruckt werden kann [34,35]. In der weiteren lokalen Entwicklung sind auch digitale Standardinfusionsschemata und die Anbindung an die elektronische Verordnung geplant.

Infusionsmanagement

In der Regel sind Maßnahmenbündel zum sicheren Infusionsmanagement bei Intensivpatienten angezeigt. Als grundlegende Maßnahme gilt die Bewusstseinsbildung für (In-)Kompatibilitäten bei

Ärzten und Pflegepersonal [5,6,19]. Maßnahmen zur Reduktion von Inkompatibilitäten sind mit diesen Berufsgruppen zu entwickeln und intensiv zu schulen. Die Akzeptanz für das Maßnahmenbündel ist in der UM Mainz hoch und die Unterstützung durch die Krankenhausapotheke wird auf den Stationen sehr geschätzt. Mit entsprechender Unterstützung kann das hier vorgestellte Infusionsmanagement auch an anderen Standorten genutzt werden [5]. Standortübergreifende Erfahrungsaustausche der Intensiv-Mediziner, -Apotheker und -Pflege können zur weiteren Optimierung beitragen. Die Erarbeitung von bundesweiten Standardinfusionsschemata in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften (z. B. Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin) ist in Planung.

Schlussfolgerung

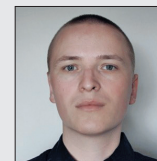
Zur Optimierung des Infusionsmanagements bei erwachsenen Intensivpatienten wurde ein spezifisches Maßnahmenbündel bestehend aus Inkompatibilitätstabellen, Standardinfusionsschemata, vorkonfigurierten Infusionssets und Meldeformular unter Federführung der Krankenhausapotheke entwickelt und etabliert. Die Informationen stehen dem verantwortlichen medizinischen Personal in gedruckter Form (Poster) und als PDF-Datei am Applikationsort zur Verfügung. Die Maßnahmen bedürfen einer regelmäßigen Aktualisierung und Schulung.

Literatur

- Marsilio NR, Da Silva D, Bueno D: Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28(2):147–153
- Häni C, Vonbach P, Fonzo-Christe C, Russmann S, Cannizzaro V, Niedrig DF: Evaluation of incompatible coadministration of continuous intravenous infusions in a pediatric/neonatal intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24(6):479–488
- Kaufmann J, Becke K, Höhne C, Eich C, Goeters C, Güß T, et al: S2e-Leitlinie – Medikamentensicherheit in der Kinderanästhesie. *Anaesth Intensivmed* 2017;58:105–118
- Informationsbroschüre: Arzneimittel-Inkompatibilität: Risikoprävention in der Infusionstherapie. 03.08.13/1 Nr. 603 5678, Stand 08/2013. <https://www.bb Braun.de/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/de-de/b/Arzneimittel-inkompatibilitaeten.pdf.bb-.30499224/Arzneimittel-inkompatibilitaeten.pdf> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
- Mohr A, Thiesen J, Krämer I: Entwicklung eines Inkompatibilitäten-reduzierenden Infusionsschemas und Infusionssystems für kideronkologische Patienten. *Krankenhauspharmazie* 2020;41:251–261
- Allen LV: Intravenous admixture preparation considerations, part 2: Incompatibilities and factors involved. *Int J Pharm Compd* 2020;24(1):44–50
- Allen LV: Intravenous admixture preparation considerations, part 7: Stability issues. *Int J Pharm Compd* 2020;24(6):473–478
- Höpner JH, Schulte A, Thiesen J, Knuf M, Huth RG: Erstellung einer Kompatibilitätstabelle für die intravenöse Pharmakotherapie auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen. *Klin Pädiatr* 2007;219:37–43
- Allen LV: Intravenous admixture preparation considerations, part 6: pH considerations -- Applications. *Int J Pharm Compd* 2020;24(5):397–402
- Allen LV: Intravenous admixture preparation considerations, part 5: pH considerations. *Int J Pharm Compd* 2020;24(4):305–309
- Machotka O, Manak J, Kubena A, Vitek J: Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(4):652–656
- Kanji, S, Lam, J, Johanson, C, Singh, A, Goddard, R, Fairbairn, et al: Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:1890–1898
- Benlabed M, Mena AM, Gaudy R, Perez M, Genay S, Hecq JD, et al: Analysis of particulate exposure during continuous drug infusion in critically ill adult patients: a preliminary proof-of-concept in vitro study. *Intensive Care Med Exp* 2018;6:38. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0205-2>

14. Benlabeled M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al: Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38(2):173–180
15. Allen LV: Intravenous admixture preparation considerations, part 4: Particulates. *Int J Pharm Compd* 2020;24(3):215–220
16. Oduyale MS, Patel N, Borthwick M, Claus S: Co-administration of multiple intra-venous medicines: Intensive care nurses' view and perspectives. *Nurs Crit Care* 2020;25:156–164
17. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Enckel, Haefeli WE: Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1834–1840
18. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R: Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:1648–1654
19. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al: Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharm* 2019;75(2):179–187
20. Vogel-Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H: Inkompabilitätsreaktionen auf der Intensivstation. *Anaesthesist* 2003;52:409–412
21. Hanifah S, Ball P, Kennedy R: Medication incompatibility in intravenous lines in a paediatric intensive care unit of Indonesian hospital. *Crit Care Shock* 2018;21:114–123
22. King® Guide to Parenteral Admixtures®. <https://www.kingguide.com> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
23. Castells Lao G, Rodriguez Reyes M, Roura Turet J, Prat Dot M, Soy Muner D, Lopez Cabezas C: Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. *Med Intensiva* 2020;44(2):80–87
24. Universitätsspital Basel. Kompatibilitätsliste 2020. <https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Departemente/DTHE/Spital-Pharmazie/kompatibilitaet.pdf> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
25. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use (Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016 at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies). https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medicinal_products_for_parenteral_use_.pdf (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
26. Fachinformation. <https://www.fachinfo.de/> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
27. Taxis K, Barber N: Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:815–817
28. Position Paper on Critical Care Pharmacy Services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2000;20(11):1400–1406
29. De Giorgi I, Guignard V, Fonzo-Christe C, Bonnabry P: Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010;32:520–529
30. Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database (created by Lawrence A. Trissel) <https://online.lexi.com/lco/action/ivcompatibility/trissels> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
31. Hecq JD, Krämer I, Vigneron J: European databases on stability and compatibility of injectable medicinal products in Europe. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019;4:113–117
32. STABILIS Datenbank. <https://www.stabilis.org/> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
33. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2017 mit vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung seines Wissenschaftlichen Beirats am 18.01.2019 verabschiedeten Erratum/Anpassungen. Das Einvernehmen des Paul-Ehrlich-Instituts zu Erratum/Anpassungen wurde am 17.05.2019 hergestellt. https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Richtlinie_Haemotherapie_E_A_2019.pdf (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
34. KIK 5. <http://www.kik-service.de/> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
35. <https://www.bb.raun.at/de/produkte-und-therapien/infusionstherapie/kompatibilitaeten.html> (Zugriffsdatum: 15.06.2021)
36. Mohr A, Bodenstern M, Sagoschen I, Schreiner O, Krämer I: Verordnung und Applikation von Dauerinfusionen in Standardkonzentrationen bei erwachsenen Intensivpatienten. Ein Meilenstein zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. *Anäst Intensivmed* 2021;62:314–322. DOI: 10.19224/ai2021.314.

Korrespondenz- adresse



André Mohr

Fachapotheker für Klinische Pharmazie, Infektiologie
 Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie
 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz, Deutschland
 Tel.: 06131 17-7209
 Fax: 06131 17-5525
 E-Mail: andre.mohr@unimedizin-mainz.de
 ORCID-ID: 0000-0002-0903-0930

AN - INT Infusionsschema 5-Lumen-ZVK

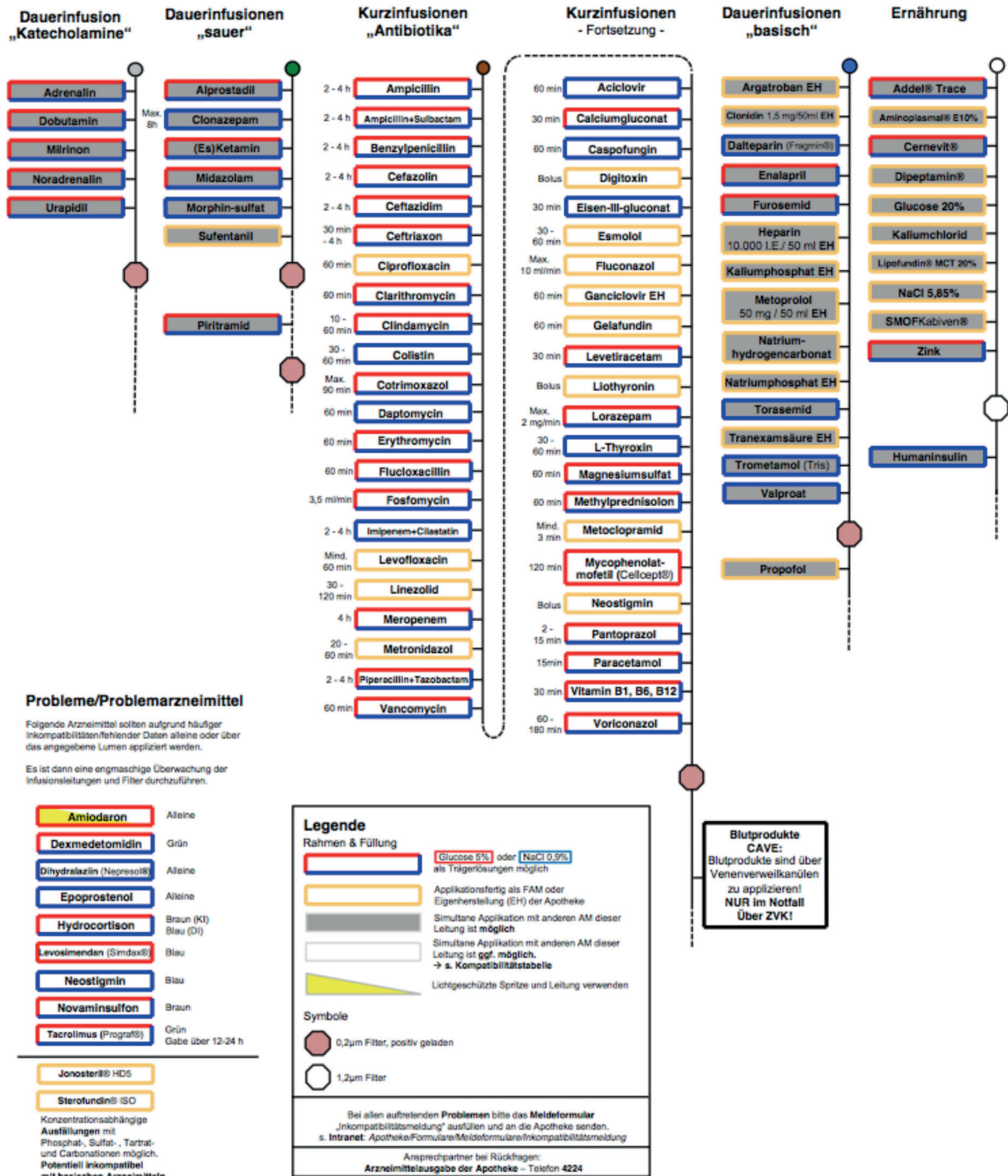


Abbildung 2: Inkompatibilitäten-reduzierendes Standardinfusionsschema für 5-Lumen-ZVK (anästhesiologische Intensivstation).

AN - INT Infusionsschema 3-Lumen-ZVK

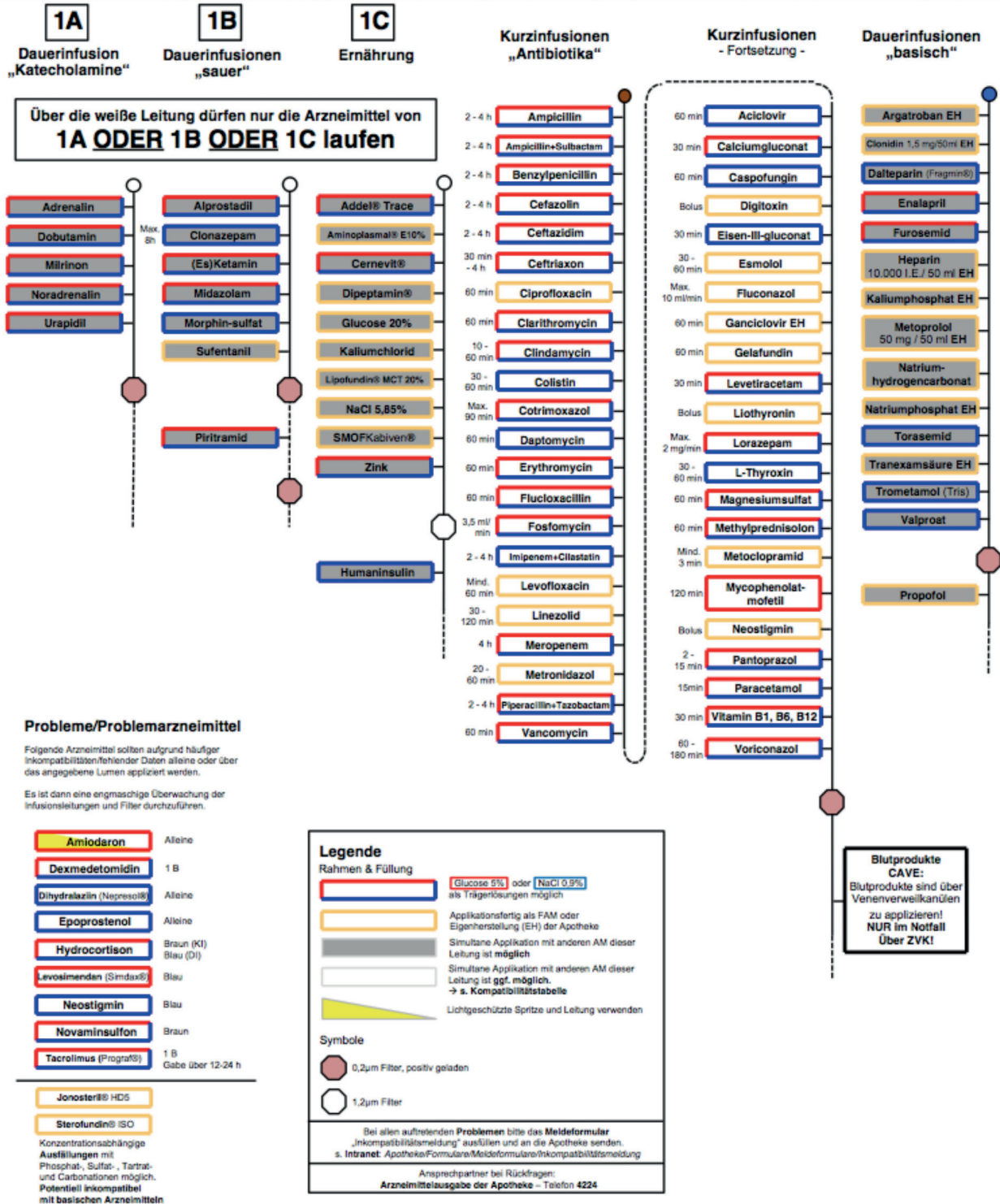
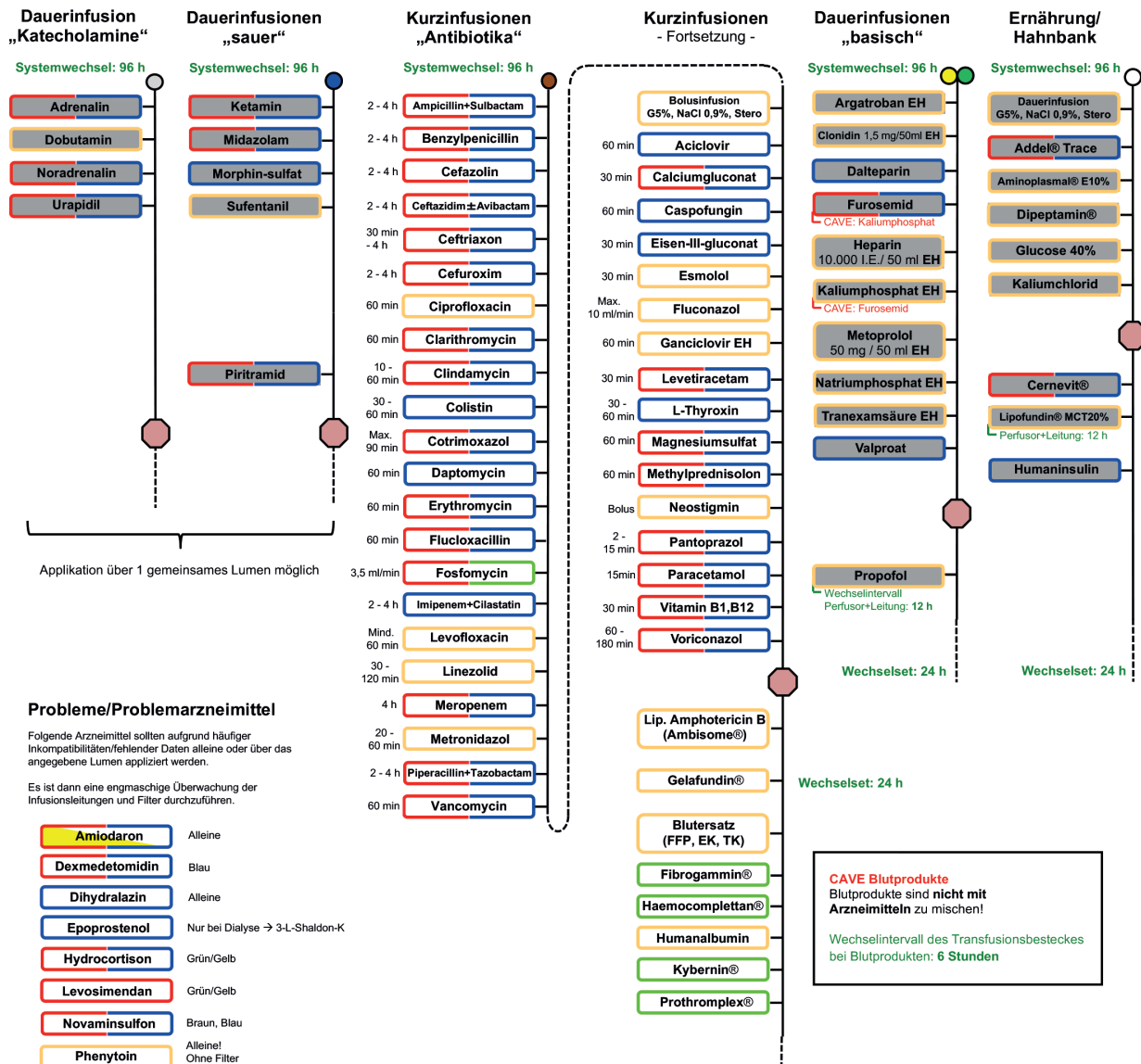


Abbildung 3: Inkompatibilitäten-reduzierendes Standardinfusionsschema für 3-Lumen-ZVK (anästhesiologische Intensivstation).

605 - 2A Infusionsschema 4-/5-Lumen-ZVK



Legende

Rahmen & Füllung

- Glucose 5% oder NaCl 0,9% als Trägerlösungen möglich
- Applikationsfertig als FAM oder Eigenherstellung (EH) der Apotheke
- Aqua ad injectabilia, bzw. beigefügtes Lösungsmittel als Trägerlösung
- Simultane Applikation mit anderen AM dieser Leitung ist möglich
- Simultane Applikation mit anderen AM dieser Leitung ist ggf. möglich → s. Kompatibilitätstabelle
- Lichtgeschützte Spritze und Leitung verwenden

Symbole

- 0,2µm Filter, positiv geladen

Bei allen auftretenden Problemen bitte das Meldeformular „Inkompatibilitätsmeldung“ ausfüllen und an die Apotheke senden. s. Intranet: Apotheke/Formulare/Meldeformulare/Inkompatibilitätsmeldung

Ansprechpartner bei Rückfragen: Arzneimittelabgabe der Apotheke – Telefon 4224

CAVE Blutprodukte
Blutprodukte sind nicht mit Arzneimitteln zu mischen!
Wechselintervall des Transfusionsbesteckes bei Blutprodukten: 6 Stunden