

# Blandbarhet av intravenösa läkemedel behöver uppmärksammas

## Kateterocklusion, terapivikt och embolier kan förebyggas

**HANNAH COLLDÉN**, apotekare  
**KAVEH TEIMORI**, apotekare  
**REZA ASADIAN**, apotekare;  
 samtliga klinisk farmakologi,  
 Läkemiddelsenheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset,  
 Göteborg  
 reza.asadian.falahieh@vregion.se

Inom sjukvården är intravenösa läkemedel vardag, och ofta behöver flera läkemedel ges samtidigt till samma patient. På vissa enheter är det normalt att patienter har en central venkateter med två till fyra separata lumen (Figur 1). På andra enheter kan perifer venkateter vara vanligare. I de fall antalet läkemedel överstiger antalet tillgängliga infarter ställs man inför en fråga: Får dessa läkemedel ges i samma infart?

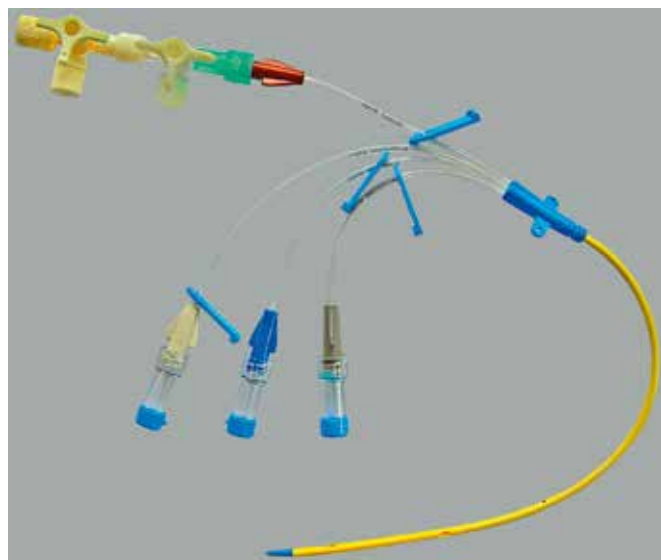
Parenterala läkemedel måste vara lösta i en vätska eller emulsion. Läkemedel som administreras samtidigt eller direkt efter varandra i samma infart kan påverka varandras löslighet och stabilitet. Detta kan leda till utfällning eller nedbrytning som ökar risken för kateterocklusion, terapivikt och embolier och därmed påverkar preparatets effekt och säkerhet [1].

Problem med osäkerheten kring kompatibilitet mellan läkemedel uppmärksammas sällan i rutiner, fackpress eller ordinationer. Vi vill härmed lyfta frågan om blandbarhet och belysa vad som kan göras för att minska riskerna vid samadministration. Vi ger också några exempel på läkemedel med extra stor risk att orsaka problem (Tabell I).

### Utfällning, kemisk nedbrytning och emulsionsrubbnig

Inkompatibilitet mellan läkemedelslösningar kan grovt delas in i tre typer: utfällning, kemisk nedbrytning och emulsionsrubbnig. Utfällningar och emulsionsrubbnig kan leda till kateterocklusion, minskad effekt eller embolier [1]. Kemisk nedbrytning kan leda till minskad eller förändrad effekt.

Utfällning innebär att partiklar bildas. Ibland kan den ses som en grumlighet i lösningen (Figur 2). Många läkemedels-substanser är svaga syror eller baser, och som sådana är de joniserade, alltså laddade, vid vissa pH-värden (sur miljö för baser respektive basisk miljö för syror). I sin joniserade form är substanser vattenlösliga, medan lösligheten av många läkemedel drastiskt minskar för den oladdade formen. Om pH i en lösning ändras så att mindre av substansen är i sin laddade form kan utfällning ske. Ett välkänt exempel är furosemid, som inte är kompatibelt med sura läkemedelslösningar, tex midazolam [2].



**Figur 1.** Central venkateter med fyra lumen. Varje lumen är separat ända tills det når blodbanan. Till den översta infarten är två 3-vägskrantar kopplade, vilket gör att upp till tre infusionsvätskor/läkemedel kan komma att blandas i den slangen innan de når blodbanan.

Utspädning kan också ge utfällning. Om ett svårslösligt läkemedel som innehåller hjälpämnen för att förbättra lösligheten späds ut så att koncentrationen av ett hjälpämne blir för låg, kan substansen falla ut. Ett exempel är Nimotop (nimodipin) vars lösning innehåller etanol, som enligt preparatets produktresumé gör att nimodipin faller ut om det späds för mycket.

En annan mekanism som kan orsaka utfällning är komplexbildning. Detta kan ske mellan två läkemedel eller mellan läkemedel och tvåvärda joner såsom kalcium och magnesium [3]. Ett exempel som uppmärksammades stort är nio dödsfall av nyfödda som fått både intravenöst ceftriaxon och kalcium, vilket fällde ut som ett svårslösligt kalciumsalt och deponerades i de nyföddas lungkapillärer [4]. Detta fick amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA att utfärda en varning för kombinationen och kräva ytterligare studier av företaget [5].

Vissa läkemedel (tex diazepam och propofol samt parenteral nutrition som innehåller fett) administreras som emulsioner, dvs en heterogen blandning som innehåller små fett-droppar dispergerade i en yttre fas av vattenlösning, som

**»Problem med osäkerheten kring kompatibilitet mellan läkemedel uppmärksammas sällan i rutiner, fackpress eller ordinationer.«**

### ■ SAMMANFATTAT

**Samtidig administration** av två eller flera intravenösa läkemedel i samma infart kan leda till utfällning, som kan ge kateterocklusion, terapivikt och embolier.  
**Införande av filter** som hindrar partiklar från bla inkompatibilitetsreaktioner kan förkorta intensivvårdstiden för pediatriiska intensivvårdspatienter.  
**För att ta reda på** vilka läkemedel som är säkra att samadministrera

finns ett flertal källor att söka bland.

**När information** om kompatibilitet hämtas från litteraturen är det viktigt att en farmaceutisk bedömning görs av informationens applicerbarhet på den enhet den rör; läkemedlets egenskaper såväl som avsedd koncentration och val av spädningsvätska måste beaktas.

**TABELL 1.** Vissa läkemedel är kända för att orsaka många eller allvarliga inkompatibilitetsreaktioner. Här ges exempel på några sådana fall.

| Läkemedel                  | Problem  | Rekommendation  |
|----------------------------|--|---|
| Total parenteral nutrition | Komplex blandning med många ingredienser som kan orsaka inkompatibilitet. Utfällningar syns inte i vit emulsion. Kan »skära sig«, vilket ger risk för fettembolier och kateterocklusion. Har setts orsaka dödsfall vid inkompatibilitet [14]   | Om möjligt undvik helt att samadministrera total parenteral nutrition med läkemedel. Undvik att ge injektioner i pågående infusion (pausa om möjligt infusionen och spola emellan). Begränsa hastigheten för samadministrerade vätskor  |
| Pantoprazol                | Basisk lösning som orsakar inkompatibilitet med många sura läkemedelslösningar. Om pantoprazol används som injektion orsakar det utfällning med många olika läkemedel [26]   | Stäng av pågående infusion medan pantoprazol-injektion ges. Spola före och efter med kompatibel vätska (tex 0,9-procentig NaCl). Riskerna blir mindre om injektionen späds vidare i 100 ml 0,9-procentig NaCl och administreras som infusion  |
| Ringer-acetat              | Innehåller kalcium och magnesium som kan orsaka utfällning med bl a karbonat, sulfat eller fosfat. Är buffrad vid pH 5,5–7, vilket kan ge problem med kompatibiliteten för läkemedel med andra pH-värden. Mycket begränsad information finns, eftersom det används mest i Skandinavien. Betraktas ibland kliniskt som »likvärdig« NaCl-lösning vid samadministration trots att det är stor skillnad på lösningarna | Undvik samadministration med Ringer-acetat om inte kompatibilitet är känd   |
| Ceftriaxon                 | Har orsakat dödsfall hos nyfödda som fått intravenöst kalcium inom samma tidsperiod [4]. Risk för utfällning med kalcium om det samadministreras med kalcium-innehållande lösningar (tex Ringer-acetat)  | Nyfödda (<28 dagar) som ges intravenöst ceftriaxon får inte ges intravenöst kalcium inom 48 h före och efter ceftriaxon. Ceftriaxon får aldrig ges tillsammans med kalciuminnehållande lösningar, tex Ringer-acetat, total parenteral nutrition eller Calcium-Sandoz. Vid administration av ceftriaxon före eller efter kalcium-innehållande lösning måste infarten spolas noggrant |

hålls stabil genom tillsats av emulgeringsmedel. Om en utfällning av ett läkemedel inträffar i en emulsion, är det svårt att se partiklarna eftersom emulsionen är ogenomskinlig. Det finns också en risk att emulsionens stabilitet bryts och fett dropparna börjar slås ihop till större enheter (emulsionen »skär sig«) vid felaktiga tillsatser (tex för stora tillsatser av fosfat) och infunderas i patienten som större fett droppar [6].

Kemisk inaktivering syns inte med blotta ögat men kan göra att läkemedelseffekten förändras. Ett exempel är hydrokortison (Solu-Cortef) som bryts ner vid pH >8, enligt preparatets produktresumé. Därför kan effekten av hydrokortison försämrats om det ges tillsammans med exempelvis bikarbonat-infusion.

### Praktisk betydelse och prevalens

Samtidig administration av inkompatibla intravenösa läkemedel har konstaterats vid 3–25 procent av administrationstillfällena enligt olika studier [7–10]. Frekvensen varierar troligen beroende på att olika typer av verksamheter studerats, att olika mätmetoder använts och att kunskap och ruti-

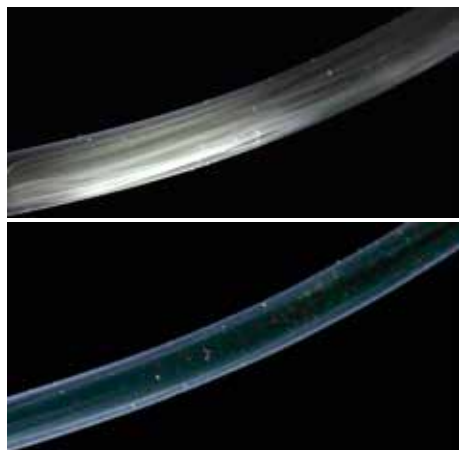
ner för att förebygga inkompatibilitet varierar mellan olika länder, sjukhus och verksamheter.

I två studier har samma forskare studerat iordningställande och administration av intravenösa läkemedel på två olika sjukhus (ett tyskt och ett brittiskt) och noterat vilka felaktigheter som kunde identifieras. Bland 122 observationer på det tyska sjukhuset noterades 65 felaktigheter, varav 31 rörde inkompatibla läkemedel som administrerades tillsammans. I studien på det brittiska sjukhuset genomfördes 430 observationer, och 249 felaktigheter noterades, varav 12 rörde inkompatibilitet. Dessa misstag bedömdes ha medfört en medelstor till stor patientrisk, enligt en validerad metod för bedömning av allvarlighetsgrad av läkemedelsfel. Det brittiska sjukhuset hade stöd av kliniska farmaceuter som kunde ge råd om inkompatibiliteter, och detta ansågs delvis ligga bakom den lägre andelen sådana fel där [7, 8].

En kanadensisk studie undersökte läkemedelsadministration av kontinuerliga infusioner på intensivvårdsavdelningar hos 434 patienter. Av dessa hade 198 patienter minst två kontinuerliga infusioner, varav man hos 37 patienter såg läkemedel som inte var dokumenterat kompatibla administreras tillsammans. Hos majoriteten av patienterna kunde en omfördelning av infusionerna mellan befintliga infarter ha löst problemet [11].

Utfällningar i infusionslösningar kan leda till igentäppta katetrar och försämrad effekt på grund av lägre upptag samt embolier [1]. Området är inte utförligt undersökt i kliniska studier, utan kunskapen om riskerna bygger främst på teoretiska överväganden, djurstudier och fallrapporter. Att för mycket partiklar i infusionslösningar inte är patientsäkert är dock allmänt accepterat [12].

De flesta kända fall av allvarliga komplikationer till inkom-



**Figur 2.** Reaktion mellan furosemid och vankomycin bildar en vit utfällning i en kateter (överst); samma kateter före utfällning som jämförelse (underst).

**»Utfällningar i infusionslösningar kan leda till igentäppta katetrar och försämrad effekt...«**

**TABELL II.** Det finns ett flertal publikationer som behandlar intravenös kompatibilitet. Här listas ett urval tillsammans med en kort kommentar om vilken typ av information som finns.

| Titel (utgivare)   | Kommentar  |
|--|--|
| Trissel's Handbook on injectable drugs (American Society of Health-System Pharmacists) | Amerikanskt referensverk om intravenös kompatibilitet. Anger testade koncentrationer och lösningsmedel   |
| Trissel's IV compatibility via Micromedex (Truven Health Analytics)                    | Omfattande databas med kompatibilitetsdata från publicerade studier och egna försök.   |
| Injectable drugs guide (Gray A, Wright J, Goodey V, Bruce L)                           | Brittiskt referensverk om parenterala läkemedel med viss kompatibilitetsinformation. Inga uppgifter om vilka koncentrationer som avses                                 |
| www.stabilis.org (Infostab AB)   | Fritt tillgänglig webbplats, framtagen av franska sjukhusfarmaceuter, som sammanställer information om inkompatibiliteter (ej information om kompatibla kombinationer) |
| Injectable medicines administration guide (University College London Hospitals)        | Brittisk handbok om intravenös läkemedelsadministration. Specificerar vid vilka koncentrationer deras kompatibilitetsbedömningar gäller                                |

**FAKTA 1.**

Inom Västra Götalandsregionen har ett IT-projekt påbörjats som ska göra blandbarhetsbedömningar tillgängliga genom en webbaserad applikation. Målet är att en första version ska vara tillgänglig för testning under 2015.

Databasen kommer att göra det möjligt för vårdpersonal att på ett enkelt sätt själva söka

kvalitetssäkrad information om de läkemedel man avser ge till sin patient. Den kan i framtiden även kopplas direkt till elektroniskt journalsystem i form av ett ordinationsstöd.

Projektet drivs av apotekare på klinisk farmakologi vid Läke- medelsenheten vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

patibilitet rör total parenteral nutrition, och det finns ett antal fall beskrivna i litteraturen. Ett exempel är en beskrivning av en kvinnlig patient med total parenteral nutrition i hemmet på grund av Crohns sjukdom. Hon uppvisade feber, dyspné och torrhosta. Lungbiopsi visade på utfällningar från infusionen innehållande kalcium, kalium och kolatomer i lungartärer. Den exakta orsaken till utfällningarna kunde inte identifieras [13].

I en beskrivning av en patient med långvarig behandling med total parenteral nutrition beskrevs efter postmortal biopsi kristallina utfällningar, troligen bestående av kalciumfosfat, som orsakat mikroembolier i lungorna [14].

Enligt en äldre fallbeskrivning hade ett 12-månaders barn som under lång tid fått total parenteral nutrition plötsligt avlidit. Vid postmortal biopsi fann man granulom i lungorna, vilka ansågs bero på ansamling av partiklar från den stora mängd nutritionslösning som infunderats, bl a bomullsfibrer och glaspartiklar och även troliga utfällningar [15].

Total parenteral nutrition omfattar mycket komplexa lösningar med flera riskfaktorer för inkompatibilitet och bör så långt det är möjligt administreras separat eller endast med läkemedel där pålitliga kompatibilitetsdata finns [16].

Det finns studier som talar för att infusion av partiklar även kan ha andra skadliga effekter. I en nyligen genomförd randomiserad kontrollerad studie på en pediatrik intensivvårdsavdelning sågs en signifikant förkortad intensivvårdstid och signifikant minskning av allvarliga komplikationer, främst

»Skräddarsydda hjälpmedel kan också tas fram lokalt för att hjälpa vårdpersonal att planera administrationen av de läkemedel som normalt förekommer på just den enheten ...«

systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS), efter införande av infusionsfilter [17]. Filtren minskar infusion av partiklar från både inkompatibilitetsreaktioner och andra källor.

Vidare analys av resultaten visade signifikant minskad förekomst av pulmonär, renal och hematologisk organdysfunktion i filtergruppen, medan det beträffande kardiiovaskulär, neurologisk och hepatisk dysfunktion inte förelåg några signifikanta skillnader [18]. Studien var inte utformad för att upptäcka skillnader i förekomst av enskilda undergrupper av komplikationer, men belyser att oavsiktlig infusion av partiklar från olika källor kan ha negativa konsekvenser, som normalt inte upptäcks. Rutinmässig användning av infusionsfilter är en separat fråga med flera aspekter som inte fullständigt kan belysas i detta sammanhang.

Problem med inkompatibla läkemedelskombinationer upptäcks och registreras sällan, vilket leder till att negativa konsekvenser för patienten inte alltid kopplas till inkompatibiliteten. Emellertid känner de som arbetar med infusionsterapi vanligen till att inkompatibilitet förekommer och måste undvikas.

**Problemen kan förebyggas**

Gängse kompatibilitetsinformation i litteratur och databaser [19] är ofta baserad på fysikaliska kompatibilitetsstudier, där läkemedel blandas i lika delar och sedan observeras för utfällning under en definierad tid (vanligtvis 4 timmar) [20]. Exempel på användbara källor för kompatibilitetsdata ges i Tabell II. Informationen från sådana källor bör jämföras med den tänkta kliniska användningen med avseende på koncentration, lösningsmedel, beredningsform och eventuella hjälpämnen [21, 22]. Det är inte ovanligt att olika information om blandbarhet finns för samma kombination av läkemedel, beroende på variabilitet i ovan nämnda faktorer.

Om empirisk information om blandbarhet saknas, kan information om pH och kemiska egenskaper bidra till att undvika en stor mängd riskabla kombinationer [23]. Det finns exempel på olika system som tagits fram för att förenkla beslut om samadministration; ett exempel är att förse alla läkemedel med färgkoder redan i läkemedelsrummet för att ange vilka som kan blandas med varandra [24]. Bedömningen kan behövas göras från fall till fall, och på vissa enheter arbetar kliniska farmaceuter för att i enskilda fall ge råd om kompatibilitet.

Skräddarsydda hjälpmedel kan också tas fram lokalt för att hjälpa vårdpersonal att planera administrationen av de läkemedel som normalt förekommer på just den enheten [20, 25].

**Lathundar utarbetas på Sahlgrenska universitetssjukhuset**

På Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg har apotekare arbetat i projektform med att sammanställa enhetsbundna översikter/lathundar för blandbarhet av intravenösa läkemedel, baserade på tillgänglig kompatibilitetsinforma-

tion och den kliniska användningen av läkemedel på några utvalda enheter. Varje översikt utgörs av 35 läkemedel som kombineras med varandra två och två. Detta innebär 595 läkemedelskombinationer per översikt.

Arbete pågår för att göra dokumentationen tillgänglig och validerad för ytterligare vårdenheter i landet som vill kunna arbeta på motsvarande sätt (Fakta 1).

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

- Craven RF, Hirling C. Fundamentals of nursing: human health and function. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, et al. The impact of multi-lumen infusion devices on the occurrence of known physical drug incompatibility: a controlled in vitro study. *Anesth Analg*. 2013;116:101-6.
- Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:348-57.
- Monte SV, Prescott WA, Johnson KK, et al. Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:515-23.
- US Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics). 21 apr 2009 [citerat 21 aug 2014]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm>
- Washington C. Stability of lipid emulsions for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 1996;20:131-45.
- Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003;326:684.
- Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59:815-7.
- Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, et al. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1834-40.
- Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, et al. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 2000;22:88-91.
- Kanji S, Lam J, Goddard RD, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother*. 2013;47:637-43.
- Doesseger L, Mahler HC, Szczesny P, et al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. *J Pharm Sci*. 2012;101:2635-44.
- McNearney T, Bajaj C, Boyars M, et al. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1352-4.
- Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: a case report and description of the high-resolution CT findings. *Chest*. 1999;115:892-5.
- Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child*. 1992;67:1475-7.
- Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmüller M, et al. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:416-24.
- Jack T, Boehne M, Brent BE, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012;38:1008-16.
- Boehne M, Jack T, Köditz H, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr*. 2013;13:21.
- Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, et al. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:1369-75.
- Kanji S, Lam J, Johanson C, 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;38:1890-8.
- Kohut J, Trissel LA, Leissing NC. Don't ignore details of drug-compatibility reports. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2339.
- Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2990.
- Newton DW. Crux of drug compatibility and incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:108, 12.
- Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, et al. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple »colour code system« [artikel på tyska]. *Anaesthesist*. 2003;52:409-12.
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1648-54.
- Bertsche T, Veith C, Stahl A, et al. A purging procedure for pantoprazole and 4-lumen catheters to prevent IV drug incompatibilities. *Pharm World Sci*. 2010;32:663-9.

#### SUMMARY

When dealing with more drugs than available lumens, intravenous medications need to be co-administered in the same catheter. This type of scenario may induce therapeutic risks, such as catheter occlusion, changes in drug effect or embolization of precipitated particles. Various sources are available to provide information on compatibilities of intravenous medications. When using these sources, the applicability of the information must be assessed, comparing concentrations, diluents used and other pharmaceutical aspects. For the last three years, a group of pharmacists at Sahlgrenska University Hospital has worked on a project collecting and validating compatibility data for intravenous medications. In the future, this data will be available to more hospitals in Sweden.