



Utbildning för vårdpersonal gällande säker hantering av intravenöst (i.v.) treprostinil och förebyggande av kateterrelaterade infektioner i blodomloppet (CRBI)



**Avdelningen för medicinska angelägenheter
Amomed Pharma GmbH**

Utbildningsmodulens huvudtema

- Praktiska tekniker för att minimera risken för CRBI
- Försäljningstillståndet för treprostinil
- Att upptäcka och rapportera misstänkta CRBI, doseringsfel och funktionsstörningar i pumpen/infusionsslangen
- Övergång från s.c. till i.v. treprostinil
- Sammanfattning
- Rekommenderad läsning

BI = infektion i blodomloppet

CRBI = kateterrelaterad infektion i blodomloppet

CVC = centralvenös kateter

Risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet (CRBI)

CRBI och i.v. prostanoider:

En retrospektiv studie utförd av CDC

	Behandlingsdagar (totalt)	CRBI-frekvens per 1 000 behandlingsdagar
i.v. epoprostenol	201 158	0,43
i.v. treprostinil	51 183	1,11
Totalt¹	252 341	0,57

- En retrospektiv studie på registerdata från patienter som fick i.v. prostanoider (epoprostenol eller treprostinil) vid sju stora centra i USA mellan 2003 och 2006
- Hos patienter som fick i.v. treprostinil observerades en högre frekvens av CRBI jämfört med patienter som fick epoprostenol

BI = infektion i blodomloppet; CDC = Centers for Disease Control; CRBI = kateterrelaterad infektion i blodomloppet; i.v. = intravenös; MMWR = mortality and morbidity weekly report

1. Barst et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:170-172;

Incidensen av CRBI i detta sammanhang

- Hos patienter som får regelbunden i.v. behandling via CVC ses cirka fem CRBI-fall per 1 000 kateterdagar i USA¹
- Detta motsvarar 80 000 CRBI-fall per år²

Frekvens av CRBI per 1 000 kateterdagar (intervall)

i.v. behandling via CVC totalt: intervall 0,3–9,1 ³⁻⁵

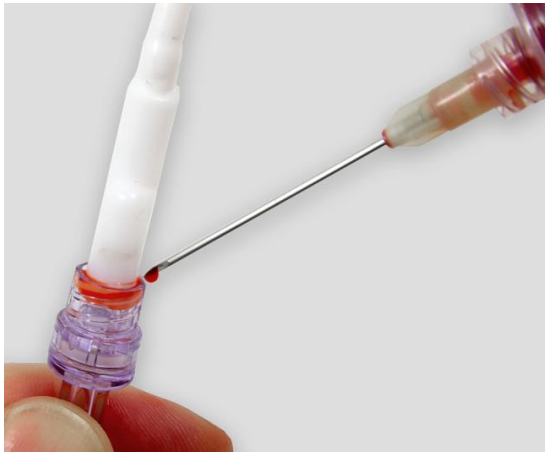
i.v. behandling via CVC vid PAH: intervall 0,1–1,1 ^{6,7}

CRBI = kateterrelaterade infektioner i blodomloppet; CVC = centralvenös kateter; i.v. = intravenös; PAH = pulmonell arteriell hypertension

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-485; 2. O'Grady et al. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-10):1-29; 3. van Hoff et al. *J Clin Oncol*. 1990;8:1255-1262; 4. Decker et al. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35:579-612; 5. Moureau et al. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:1009-1101; 6. Akagi et al. *Circ J*. 2007;71:559-564; 7. Barst et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:170-172

Förekomst av patogener i den centralvenösa katetern

Färgämnet rör sig längs gängorna¹



Kontaminering sker vid borttagning²



Ett anslutning som täcks med ett förband av plast (t.ex. GLAD Press'n Seal[®])



GLAD Press'n Seal[®] är ett exempel på ett plastförband som kan användas för att skydda kateternavet från kontaminering med vatten²

1. Ivy et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:823-829; 2. Doran. Health Matters; Herbst 2008. <http://www.phassociation.org/Document.Doc?id=226>. Åtkomst imaj 2010

Föreningen för pulmonell hypertension: Riktlinjer om infektioner i blodomloppet och katetervård

Eventuella ingångsportar för infektioner i blodomloppet

- Inläggningsstället för CVC på huden
- Kateternav och slangens anslutningar
- Prostaglandinflaskor och -behållare

CVC = centralvenös kateter

Föreningen för pulmonell hypertension: Riktlinjer om infektioner i blodomloppet och katetervård

Riktlinjer för förebyggande av CRBI från föreningen för pulmonell hypertension ska iakttas ¹

- Skydd av kateternavet är av avgörande betydelse
- Det är viktigt att undvika kontakt med vatten
- Använd rätt typ av förband vid inläggningsstället och observera området

BI = infektion i blodomloppet;; CRBI = kateterrelaterade infektioner i blodomloppet; CVC = centralvenös kateter

1. Doran et al. Adv Pulm Hypertens. 2008;7:245-248

Praktiska tekniker för att minimera risken för CRBI

Viktig handledning av patienten & allmänna principer

- Patienten måste förstå riskerna med behandlingen och vara medveten om hur hen själv kan hjälpa till att minimera dessa risker. Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska utbilda patienten om följande:
 - **Handhygien** – betydelsen av god handhygien med lämpliga rengöringsmedel samt enkla och effektiva sätt för att upprätthålla aseptik vid beredning av infusionen.
 - **Att göra i ordning arbetsområdet** – diskutera behovet av att alltid noggrant göra i ordning arbetsområdet i hemmet innan lösningsbehållaren och slangen byts ut.
 - **Skötsel och observation av** kateterns inläggningsställe på huden och hur ofta gasväven eller det genomskinliga förbandet ska bytas ut.
 - **Vikten av att hålla kateternavet torrt** och använda vattentätt förband eller omslag vid bad eller dusch. Patienten ska starkt avrådas från att simma.
 - **Medvetenhet om tecken och symtom** på misstänkt CRBI och hur man rapporterar dessa till vårdpersonal.

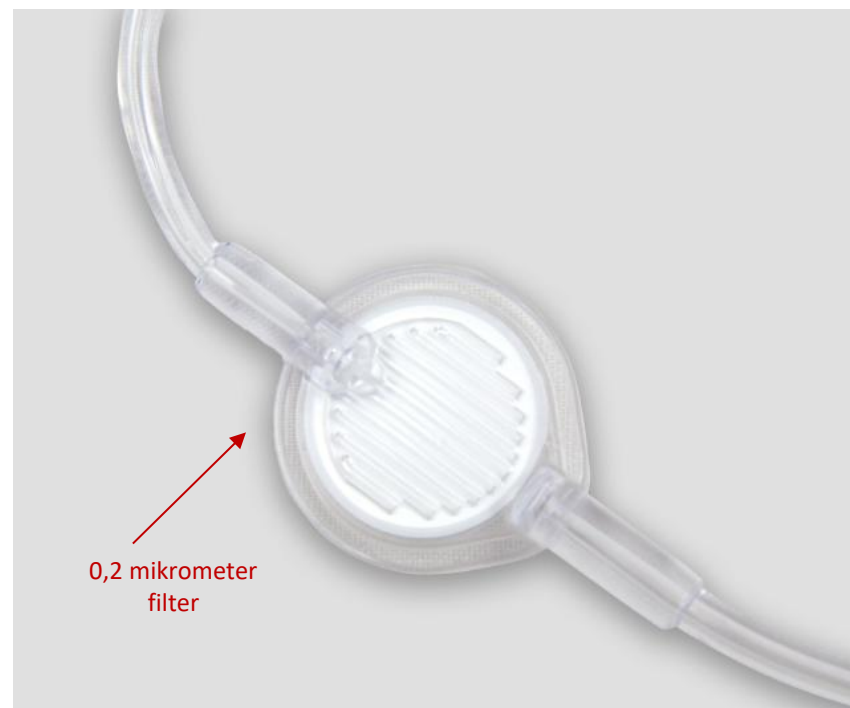
Viktig handledning av patienten & allmänna principer

- Med hjälp av informationsbroschyren är det lättare att förklara dessa viktiga punkter för patienten. Efter muntlig instruktion är det viktigt att kontrollera att patienten har förstått broschyrens innehåll.



In-line 0,2 mikrometer filter

- Avlägsnar bakterier, svamp, mögel och främmande partiklar från infusionsslangen
- I en studie som genomfördes av tillverkaren av originalläkemedlet kontaminerades kateterslangen avsiktligt för att undersöka filtrets effekt
- Inga tecken på kontaminering kunde observeras i prover som tagits efter att vätskan passerat filtret och på vilka odling för sjukdomspatogener utförts



System med kluven skiljevägg och slutet kateternav

- Kateternavet är den vanligaste källan till infektioner i centralvenösa katetrar.^{1,2}
- System med slutet kateternav blev tillgängliga i slutet av 1980-talet.
- Ett nålfritt system med kluven skiljevägg är att föredra framför ett system med mekanisk klaff. Om system med mekanisk klaff används ska den ha en plan och slät yta som kan desinficeras före användning.³
- System med slutet kateternav möjliggör direkt administrering av läkemedel i vätskebanan, men förseglas automatiskt varje gång systemet kopplas loss. (Kommentar: System med slutet kateternav förhindrar inte bakåtföde; Hickman-katetrar ska därför förseglas med en klämma innan infusionsslangen avlägsnas).

1. Sitges-Serra et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8:668-672

2. Sitges-Serra et al. Surgery. 1985;97:355-357

3. Doran et al. Adv Pulm Hypertens. 2008;7:245-248

Kluven skiljevägg och slutet kateternav minskar risken för infektioner i blodomloppet



BI = infektion i blodomloppet; i.v. = intravenös;
PAH = pulmonell arteriell hypertension

1. Akagi et al. Circ J. 2007;71:559-564

- Effekten av system med slutet kateternav har påvisats av Akagi et al.¹
- 20 PAH-patienter (24 fall) utvärderades:
 - Slutet kateternav (n=13)
 - Icke-slutet kateternav (n=11)
- Kateterrelaterad infektion i blodomloppet:
 - Slutet kateternav: 0,10 per 1 000 kateterdagar
 - Icke-slutet kateternav: 0,89 per 1 000 kateterdagar

Skydd av kateternavet vid Children's Hospital Denver

- Förekomsten av CRBI utvärderades före och efter införande av system med slutet kateternav hos patienter som fick i.v. behandling med prostanoider
- Följande data samlades in
 - Typ av i.v. prostanoid (epoprostenol eller treprostnil)
 - Typ av bakterieinfektion (grampositiv/negativ)
 - Specifika patogener
 - Antal CRBI/kateterdagar
 - Användning av ett system med slutet kateternav (ja eller nej)

CRBI = kateterrelaterad infektion i blodomloppet;
i.v. = intravenös

Ivy et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:823-829

Children's Hospital Denver: förekomsten av infektioner i blodomloppet före och efter skydd av kateternavet

Closed-Hub Systems with Protected Connections and the Reduction of Risk of Catheter related Bloodstream Infection in Pediatric Patients Receiving Intravenous Prostanoid Therapy for Pulmonary Hypertension (Ivy et al., 2009)

Femtio patienter fick i.v. behandling med prostanoider under totalt 41 840 kateterdagar.

Frekvensen av CRBI under studieperioden var 0,51 infektioner per 1 000 kateterdagar för epoprostenol och 1,38 infektioner per 1 000 kateterdagar för treprostinil, vilket var en signifikant skillnad ($P < 0,01$).

CRBI orsakade av gramnegativa patogener förekom oftare med treprostinil än med epoprostenol (0,91 infektioner per 1 000 kateterdagar jämfört med 0,08 infektioner per 1 000 kateterdagar; $P < 0,01$).

Efter de genomförda förändringarna observerades en signifikant minskning av CRBI-frekvens hos patienter som behandlades med treprostinil (1,95 infektioner per 1 000 kateterdagar jämfört med 0,19 infektioner per 1 000 kateterdagar; $P < 0,01$).

Produktresumé för Treposa

Produktresumé för i.v. treprostinil

- I produktresumén anges följande: "På grund av risker som associeras med långvarig användning av centralvenösa kvarkatetrar, ...
 - föredras subkutan infusion (outspädd) som administreringssätt för preparatet,
 - och kontinuerlig intravenös infusion ska reserveras för patienter som stabiliserats med subkutan treprostinilinfusion...
 - ...och som inte längre kan tolerera den subkutana administreringsvägen...
 - och vars risknivå anses vara acceptabel."
- Det kliniska teamet som ansvarar för behandlingen ska säkerställa att patienten är utförligt instruerad och kan använda den valda infusionsapparaten.

Produktresumé för i.v. treprostinil

- För att minimera risken för kateterrelaterade infektioner i blodomloppet rekommenderas följande:
 - Allmänna principer som överensstämmer med gällande riktlinjer för god medicinsk praxis måste följas.
 - Användning av ett in-line 0,2 mikrometer filter som placeras mellan infusionsslangen och kateternavet.
 - Användning av ett system med slutet nav och kluven skiljevägg garanterar att kateterns lumen förseglas varje gång infusionssystemet kopplas av.
 - Ytterligare rekommendationer för att försäkra att luer-lockkopplingarna är torra när infusionsslangen eller det slutna kateternavet byts ut.
 - Den maximala tiden under vilken utspädd treprostinillösning används får inte överstiga 24 timmar.

**Att upptäcka och rapportera misstänkta CRBI,
doseringsfel och funktionsstörningar i
pumpen/infusionsslangen**

Frågeformulär för patienter

- Alla patienter som genomgår i.v. behandling med treprostinil får ett frågeformulär av vårdpersonalen. Formulärets syfte är att göra det möjligt för Amomed Pharma GmbH att utvärdera efterlevnaden till och effekten av riskminimeringsåtgärderna.
 - Patienten får frågeformuläret av sin vårdpersonal och ombeds att fylla i formuläret inom tre till sex månader efter behandlingsstart.
 - Vid misstanke om infektion i blodomloppet ombeds patienterna dessutom att fylla i frågeformuläret som finns med på blanketten "Händelse av särskilt intresse".
 - Frågeformuläret
 - ... ger patienterna tid att överväga sitt svar noggrant utan att t.ex. intervjuaren lägger sig i.
 - ... resulterar i enhetlig information, eftersom alla patienter får samma frågor. Svaren standardiseras genom användning av främst slutna frågor. Detta underlättar vid tolkning av data.
 - ... behandlar flera olika ämnen och frågor på ett relativt effektivt sätt och möjliggör en hög svarsfrekvens.
- Ifyllda frågeformulär samlas in av lokal handelspartner och returneras till Amomed Pharma GmbH inom en lämplig tidsram. Informationen analyseras och publiceras av avdelningen för medicinska angelägenheter samt farmakovigilansavdelningen på Amomed.

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion

- i.v. treprostinil administreras som kontinuerlig intravenös infusion via en centralvenös kateter med hjälp av en infusionspump för ambulatoriskt bruk.
 - Läkemedlet kan också tillfälligt administreras via en perifer venkanyl, som helst anläggs i en stor ven.
 - Användning av perifer infusion under flera timmar kan vara associerad med en ökad risk för tromboflebit.
- Pumpar för subkutan administrering bör undvikas till förmån för pumpar som är särskilt avsedda för intravenös administrering.
 - Subkutana pumpar har i allmänhet en flödeshastighet på 0,1–0,2 ml/timme och levererar outspätt läkemedel direkt från flaskan till injektionsbehållaren.
 - Koncentrerade lösningar är förknippade med en ökad risk för överdosering i händelse av oavsiktlig bolus.
 - Dessa pumpar har relativt låg infusionshastighet, vilket kan vara förknippat med en ökad risk för blockering av katetern.

Administrering som kontinuerlig intravenös infusion

- För att undvika eventuella avbrott i läkemedelsadministreringen måste patienten ha tillgång till reservinfusionspump och reservinfusionsaggregat för den händelse att administreringsutrustningen slutar fungera.
- Om problem uppstår, måste patienten vara medveten om följande:
 - Pumpen och infusionskopplingarna måste kontrolleras vid första tecken på oförklarlig andnöd eller andra försämringar i patientens tillstånd.
 - Hur man känner igen tecken på en överdos (rodnad, huvudvärk, smärta i käken, illamående, diarré, svaghet).
 - Att omedelbart rådfråga läkare. Läkaren kan eventuellt råda patienten att avstå från att använda infusionssystemet tills det har granskats.
- Alla misstankar om doseringsfel, överdosering, blockering av katetern etc. ska övervakas noggrant och rapporteras med hjälp av standardblanketten för biverkningsrapportering som erhålls från Amomed Pharma GmbH eller din lokala återförsäljare av Treposa.

Val av lämplig infusionspump

- Man bör välja en pump som är specifikt utvecklad för administrering av intravenös infusion. I allmänhet ska den ambulatoriska infusionspumpen ha följande egenskaper:
 - vara liten och lätt
 - möjliggöra justering av infusionshastigheten i steg om cirka 0,002 ml/timme. Typiska flödeshastigheter är mellan 0,4 ml och 2 ml per timme.
 - vara utrustad med larm för ocklusion (administreringsstopp), svagt batteri, programmeringsfel och motorfel
 - vara exakt till inom +/- 6 % av den programmerade infusionshastigheten
 - vara övertrycksdriven (kontinuerligt eller pulserande).

Reservoaren måste vara tillverkad av polyvinylklorid, polypropen eller glas.

Exempel på infusionspump

	CADD-Legacy™ ^{1,2}
Användning	Lämplig för i.v. användning
Behållare	50–100 ml Kassett
Mått	41 x 97 x 112 mm
Vikt (tom)	391 g

Behållaren med treprostinitil ska bytas ut minst var 24:e timme.

i.v. = intravenös; CADD-MS är ett varumärke och CADD-Legacy är ett registrerat varumärke som tillhör Smiths Medical System

1. <http://www.smiths-medical.com/>

2. <http://www.firstbiomed.com/>

Beräkning av i.v. lösningar

- Exempelberäkning: En patient som väger 70 kg och ges en dos på 30 ng/kg/min med hjälp av en 20 ml sprutbehållare, en slang med en fyllnadsvolym på 2 ml och injektionsflaskor innehållande 2,5 mg/ml
- Först beräknas koncentrationen i sprutan:

$$\frac{(\text{dos}) 30 \text{ ng/kg/min} \times (\text{vikt}) 70 \text{ kg} \times 0,00006^*}{(\text{infusionshastighet}) 0,83 \text{ ml/timme}^{**}} = 0,15 \text{ mg/ml}$$

- Sedan beräknas läkemedelsvolymen som tas från injektionsflaskan:

$$\frac{(\text{utspädd konc.}) 0,15 \text{ mg/ml} \times (\text{behållare \& fyllnadsvolym}) 22 \text{ ml}}{(\text{styrkan i injektionsflaskan}) 2,5 \text{ mg/ml}} = 1,3 \text{ ml}$$

- Därefter tillsätts koksaltlösning tills den totala volymen uppnås (1,3 ml treprostinil + 20,7 ml koksaltlösning) = 22 ml

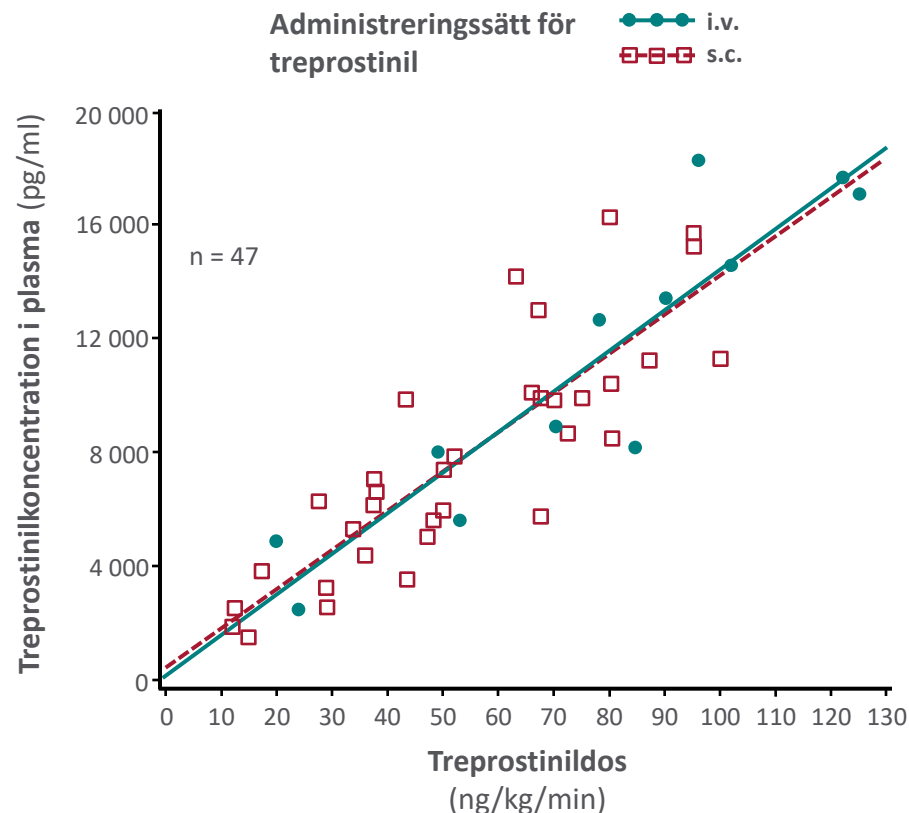
* Faktor 0,00006 används för att konvertera ng/min till mg/timme

- ** vid användning av en pump som ger 20 ml/dag

Övergång från s.c. till i.v. treprostinil

Bioekvivalens för s.c./i.v. treprostinil

- Hos patienter med PAH leder dosökning av s.c. eller i.v. treprostinil till en linjär ökning i plasmakoncentrationer
- **Slutsats:** Koncentrationerna av treprostinil i plasma är dosberoende och förutsägbara



i.v. = intravenös; PAH = pulmonell arteriell hypertension; PK = farmakokinetik; s.c. = subkutan

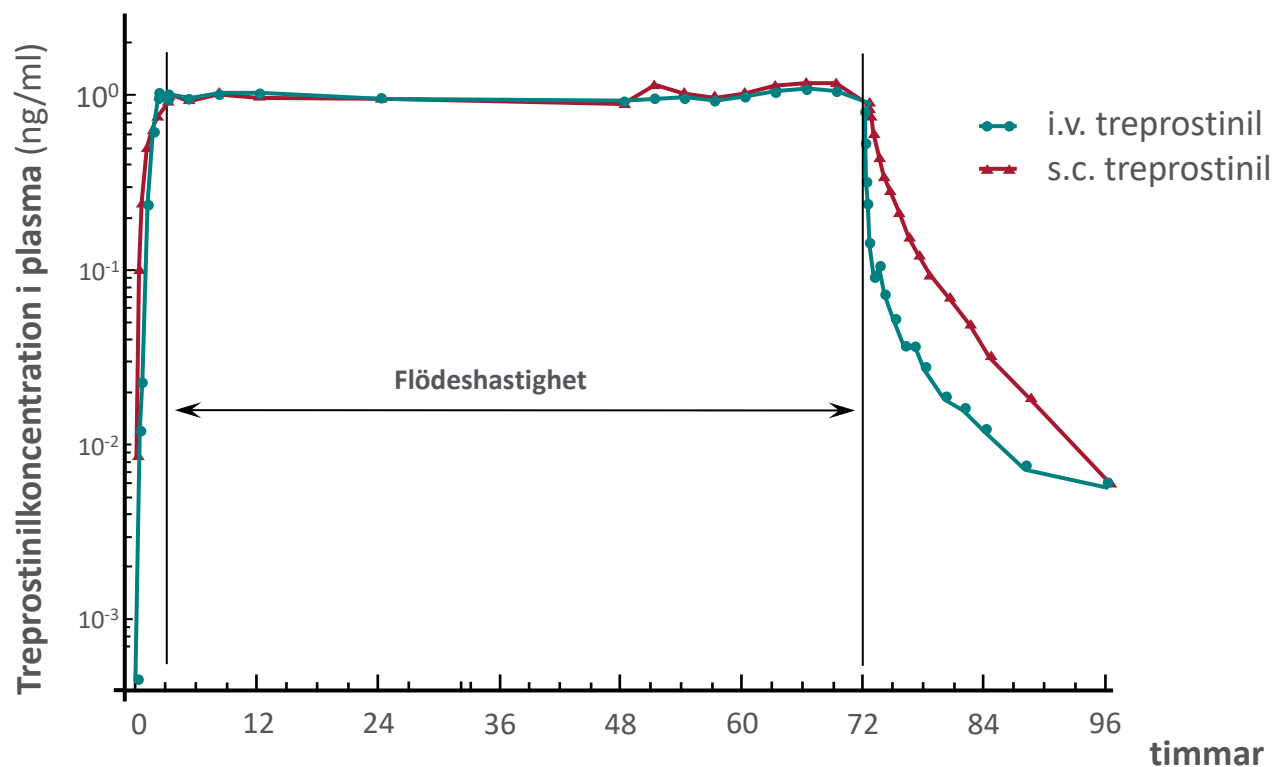
McSwain et al. J Clin Pharmacol. 2008;48:19-25

Bioekvivalens för s.c./i.v. treprostinil

- Koncentrationer av treprostinil i plasma i 72 timmar efter en s.c. eller i.v. dos¹

Snabb användning

Eliminering



i.v. = intravenös; s.c. = subkutan

Laliberte et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44:209-214

Övergång från s.c. till i.v. treprostinil

- Om du planerar övergång från s.c. till i.v. infusion:
 - Välj en ambulatorisk pump med en högre flödeshastighet än de subkutana mikroinfusionspumpar som används för utspätt läkemedel.
 - Var försiktig när du omberäknar koncentrationer och infusionshastigheter för systemet som används för utspätt läkemedel.
 - Se till att patienten är välinstruerad, vet hur man använder den nya pumpen och anslutningsslangarna och klarar av att följa riskhanteringsåtgärderna för att förebygga CRBI.
 - Övergången ska alltid utföras under medicinsk övervakning.
 - Var uppmärksam på tecken på tillfällig överdosering (huvudvärk, rodnad etc.) och var beredd att vid behov avbryta i.v. infusionen för en kort stund. En kortvarig depåeffekt kan ses om eventuellt kvarvarande läkemedel distribueras vidare från det subkutana injektionsstället.

i.v. = intravenös; s.c. = subkutan

Sammanfattning: CRBI

- CRBI är en potentiellt svår komplikation som kan förekomma hos patienter som får i.v. infusion via CVC.
- Jämfört med andra kroniska sjukdomar är frekvensen av CRBI mycket låg vid PAH,¹⁻⁵ men tillräcklig handledning och medvetenhet är viktigt.
- Tillgängliga data tyder på att frekvensen av CRBI med gramnegativa organismer är något högre med i.v. treprostinil än med i.v. epoprostenol, men betydande överlappning förekommer.⁵
- Frekvensen av CRBI kan minskas ytterligare genom
 - användning av CVC-system med slutet kateternav⁴
 - att undvika kontaminering med vatten⁶
 - omsorgsfull handledning och förberedelse av patienten samt kontinuerlig uppmärksamhet och tillämpning av god hygienstandard hos vårdpersonal och patienter.

BI = infektion i blodomloppet;; CRBI = kateterrelaterade infektioner i blodomloppet; CVC = centralvenös kateter; i.v. = intravenös; PAH = pulmonell arteriell hypertension

1. van Hoff et al. J Clin Oncol. 1990;8:1255–1262; 2. Decker et al. Pediatr Clin North Am. 1988;35:579–612; 3. Moureau et al. J Vasc Interv Radiol. 2002;13:1009–1101;

4. Akagi et al. Circ J. 2007;71:559-564; 5. Barst et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:170-172; 6. Doran et al. Adv Pulm Hypertens. 2008;7:245-248

Sammanfattning:

Viktig handledning av patienter

- Sammanfattning av viktig handledning av patienter
 - Handhygien
 - Att göra i ordning arbetsområdet
 - Skötsel och övervakning av kateterns insättningsställe och förbandet
 - Vikten av att använda in-line filter och system med slutet kateternav samt bruksanvisningar för dessa
 - Vikten av att hålla kateternavet torrt och använda vattentätt förband eller omslag vid bad eller dusch
 - Vikten av att undvika simning eller andra aktiviteter med omedelbar risk för att infusionskopplingarna eller förbanden kommer i kontakt med vatten
 - Kunskap om tecken på misstänkt CRBI och systemrelaterade läkemedelsbiverkningar och snabb rapportering av dessa till vårdpersonal.

Sammanfattning av utbildningsmodulen

- Bakgrund till risken för CRBI
 - Retrospektiv studie om CRBI som utfördes av Centers for Disease Control
 - Bakgrund för incidensen av alla behandlingsrelaterade infektioner i blodomloppet
 - Riktlinjer angående katetervård från föreningen för pulmonell hypertension
- Praktiska tekniker för att minimera risken för CRBI
 - Viktig handledning av patienten & allmänna principer
 - In-line 0,2 mikrometer filter
 - Anslutning till ett system med kluven skiljevägg och slutet kateternav samt användning av vattentätt förband
- Produktresumé för Treposa infusionsvätska, lösning
- Frågeformulär för patienter
- Att upptäcka och rapportera misstänkta CRBI, doseringsfel och funktionsstörningar i pumpen/infusionsslangen
 - Riskminimering, uppföljning
 - Administrering som kontinuerlig intravenös infusion
 - Lämpliga infusionspumpar för i.v. administrering
 - Beräkningar av infusionshastighet och koncentration
- Övergång från s.c. till i.v. treprostinil
 - s.c. och i.v. bioekvivalens
- Sammanfattning:
 - Sammanfattning: CRBI
 - Sammanfattning: Viktig handledning av patienten
- Rekommenderad läsning

Rekommenderad läsning

Doran A. K, Ivy D. D, Barst R.J, et al. “Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoïd therapy for pulmonary arterial hypertension” International Journal of Clinical Practice. 2008 62(s160): 5-9

Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, et al. “Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension” Circ J. 2007 71(4):559-64

Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. “Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoïd therapy for pulmonary hypertension” Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 30(9):823-9