

## Médicaments intraveineux

Compatibilités physico-chimiques:  
nouvelles données [1, 2]Valia Humbert-Delaloye<sup>1</sup>, André Pannatier<sup>2</sup>

**A l'hôpital, et particulièrement dans les services de soins intensifs, il est courant que les patients reçoivent plusieurs médicaments intraveineux en continu sur 24 heures. Le nombre d'accès veineux étant limité (cathéter central à 2-3 voies et/ou 1-2 cathéter(s) périphérique(s)), il n'est pas rare que ces médicaments coulent en même temps sur la même voie, entraînant ainsi un risque potentiel d'incompatibilité physico-chimique entre eux.**

Ce risque potentiel d'incompatibilité physico-chimique constitue un problème récurrent qui peut être résolu, du moins partiellement, avec l'aide des données de la littérature. Trissel [3], King Guide [4], Stabilis [5] ou Micromedex [6] sont autant de références dans lesquelles figurent des informations sur la compatibilité entre médicaments intraveineux.

Ces bases de données sont un condensé des nombreux travaux publiés dans la littérature médicale ou présentés lors de congrès scientifiques, si bien que les informations à disposition ne sont pas équivalentes pour tous les principes actifs. De plus, celles-ci ne sont généralement disponibles que pour des paires de médicaments, alors que les patients reçoivent en moyenne trois médicaments sur la même voie veineuse [7].

## Contrôle visuel

Dans le but d'accroître les informations à disposition des soignants, deux études évaluant la compatibilité physico-chimique de différentes associations de médicaments ont été entreprises dans le cadre d'un travail de thèse. Un travail préliminaire [7], mené sur 1004 patients hospitalisés aux soins intensifs du CHUV, a permis de définir au préalable les associations les plus courantes de deux ou trois principes actifs administrés en continu sur une même voie.

Sur cette base, la première étude s'est focalisée sur les médicaments cardio-actifs (dopamine<sup>a</sup> + noradrénaline<sup>b</sup>; dobutamine<sup>c</sup> + noradrénaline ± amiodarone<sup>d</sup>; dobutamine + nitroprussiate de sodium<sup>e</sup> ± thiosulfate de sodium<sup>f</sup>; nitroprussiate de sodium + thiosulfate de sodium) et la seconde sur deux opioïdes, le rémifentanil et le sufentanil (rémifenta-

nil<sup>g</sup> + insuline humaine<sup>h</sup> + midazolam<sup>i</sup>; rémifentanil + insuline humaine + propofol<sup>j</sup>; sufentanil<sup>k</sup> + insuline humaine + midazolam).

La compatibilité entre ces médicaments a d'abord été évaluée par inspection visuelle dans des tubes en verre transparent [8]. Trois combinaisons de volume ont été testées pour chaque paire de médicaments (1+1, 1+4 et 4+1 ml) et sept combinaisons pour les mélanges regroupant trois principes actifs (1+1+1, 1+1+4, 1+4+1, 4+1+1, 1+4+4, 4+1+4 et 4+4+1 ml).

Le ratio 1:1 (ou 1:1:1) a été choisi selon Allen [9], alors que les ratios 1:4 et 4:1 (ou 1:4:4, ...) ont été utilisés pour simuler les cas où l'un des médicaments est administré plus rapidement que le(s) autre(s) et se trouve ainsi en concentration plus élevée lorsqu'il entre en contact avec les autres dans le cathéter. Les mélanges de médicaments, conservés à température ambiante dans les tubes fermés, étaient examinés après 5, 15 et 30 minutes, puis 1, 2, 4 et 24 heures pour détecter tout changement visible (opalescence, particules, précipité, modification de couleur, émission de gaz). Ils ont été considérés comme compatibles si aucun changement n'était détecté durant ces 24 heures.

## Simulation in vitro

Une administration en Y a ensuite été simulée in vitro. Les solutions médicamenteuses étaient préparées en seringues, placées sur des pousse-seringues, connectées à un cathéter et «administrées» aux vitesses habituellement utilisées en clinique (figure 1).

Le liquide récolté à l'extrémité du cathéter a fait l'objet d'une mesure de pH et d'un dosage chimique des principes actifs par HPLC après 2, 4, 6 et 24

Spécialités  
correspondantes

- a Dopamine Fresenius 5 mg/ml non diluée;
- b Noradrénaline Sintetica 0.06 mg/ml dans Glucose 5%;
- c Dobutamin Liquid Fresenius 5 mg/ml non diluée;
- d Cordarone<sup>®</sup> Sanofi-Aventis 12.5 mg/ml dans Glucose 5%;
- e Nipruss<sup>®</sup> UCB Pharma 0.3 ou 1.2 mg/ml dans Glucose 5%;
- f Sodium thiosulfate Bichsel 10 mg/ml dans Glucose 5%;
- g Ultiva<sup>®</sup> GSK 0.12 mg/ml dans Glucose 5%;
- h Actrapid<sup>®</sup> Novo Nordisk 1 U/ml dans Glucose 5%;
- i Dormicum<sup>®</sup> Roche 1 mg/ml dans Glucose 5%;
- j Disoprivan<sup>®</sup> AstraZeneca 20 mg/ml non diluée;
- k Sufenta<sup>®</sup> Janssen-Cilag 5 mg/ml dans Glucose 5%.

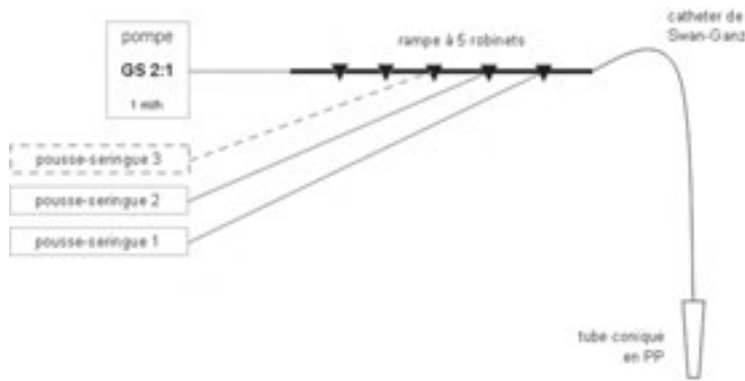
<sup>1</sup> Pharmacie de l'ICHV, Sion.<sup>2</sup> Ecole de pharmacie, Université de Genève et Lausanne, Genève.

## Travaux primés

Valia Humbert-Delaloye a reçu le prix de recherche 2013 de la firme B. Braun Medical pour ses travaux sur la compatibilité physico-chimique entre médicaments intraveineux. Après la remise du prix, la lauréate s'est dite heureuse, grâce à son travail, de «pouvoir apporter un soutien au personnel infirmier et aux médecins, et de contribuer ainsi à la sécurité des patients». Les résultats des tests réalisés par Madame Humbert-Delaloye ont fait l'objet d'une publication écrite et sont donc accessibles à un large cercle de spécialistes.

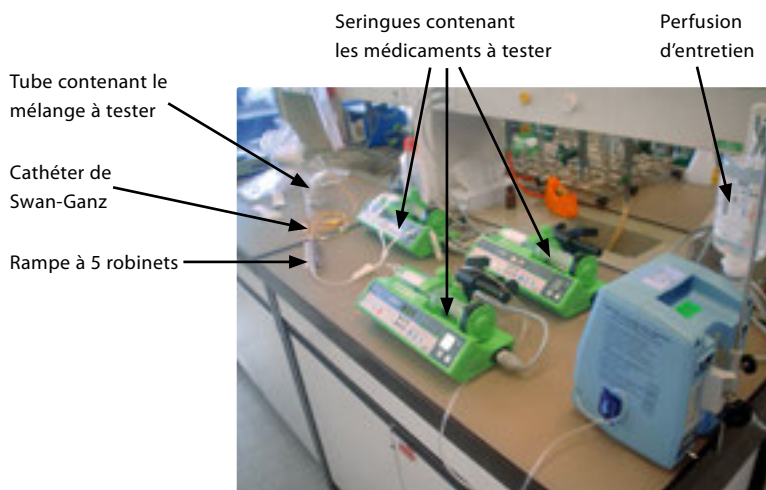
Le prix de recherche B. Braun Medical sera de nouveau attribué cette année. Il s'adresse à toutes les pharmaciennes et tous les pharmaciens hospitaliers suisses qui ont publié un travail scientifique relevant du domaine de la pharmacie hospitalière. La date de clôture des candidatures est fixée au 29 juin 2014.

**6** **Figure 1:** Représentations schématique et réelle du système utilisé pour effectuer les simulations d'administration en Y



GS 2:1 = GlucoSaline 2:1 de B. Braun.

N.B.: Le pousse-seringue 3 est dessiné en pointillés car il n'a été utilisé que pour les tests avec trois médicaments.



heures. Les médicaments étaient considérés comme compatibles si le pH ne variait pas de plus d'une unité entre le début et la fin de la simulation et si leur concentration respective restait comprise entre 90 et 110% [10] des valeurs attendues.

### Conclusions

Ces deux études ont permis de montrer que toutes les associations testées étaient compatibles durant au moins 24 heures, y compris celles incluant du thio-sulfate de sodium et du nitroprussiate de sodium, pour autant que ce dernier soit protégé de la lumière. Il est par ailleurs intéressant de noter que les simulations in vitro ont révélé un phénomène d'adsorption de l'amiodarone sur le revêtement héparinisé des cathéters utilisés pour les tests. Ces nouvelles informations, transmises aux soignants, peuvent contribuer à améliorer la sécurité lors de l'administration de médicaments aux patients.

Les résultats similaires obtenus entre l'inspection visuelle et la simulation in vitro pourraient

conduire à la conclusion que les tests visuels sont suffisants pour évaluer la compatibilité physico-chimique entre médicaments. Néanmoins, les simulations in vitro peuvent révéler ou expliquer des phénomènes d'incompatibilité liés aux dispositifs d'administration (comme par exemple l'adsorption de l'amiodarone sur les cathéters héparinisés). ■

### Références

- [1] Humbert-Delaloye V, et al. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: 110–116
- [2] Humbert-Delaloye V, et al. In vitro compatibility of remifentanyl hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs. *Eur J Hosp Pharm* 2012; 19: 57–64
- [3] Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 16th edn. Bethesda: ASHP; 2011
- [4] King Guide to Parenteral Admixtures [online version]. Napa: King Guide Publications, Inc; 2012
- [5] Stabilis 4.0, disponible sur <http://www.stabilis.org>
- [6] Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [online version]. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. 2014
- [7] Delaloye Valia, Pannatier André. Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs, évaluation et validation des pratiques infirmières. Travail de diplôme présenté à la faculté des Sciences de l'Université de Genève; 02.2006
- [8] Limpidité et degré d'opalescence des liquides, méthode visuelle (2.2.1); Degré de coloration des liquides (2.2.2). Dans: *Pharmacopée Européenne*, 7<sup>e</sup> éd. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (edqm) 2011: 21–24
- [9] Allen LV, et al. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34: 939–43
- [10] Exigences générales (17.1). Dans: *Pharmacopoea Helvetica*, 11<sup>e</sup> éd. Bern: Swissmedic 2012: 171

### Adresse de correspondance

D<sup>r</sup>Valia Humbert-Delaloye  
Pharmacienne hospitalière et clinique FPH  
Responsable du contrôle qualité  
Hôpital du Valais (RSV) – Institut Central des Hôpitaux Valaisans  
Service de Pharmacie  
Tél. 027 603 47 38  
E-mail: [valia.humbert-delaloye@hospitalsv.ch](mailto:valia.humbert-delaloye@hospitalsv.ch)

# Physikalisch-chemische Kompatibilität von intravenösen Medikamenten: neue Daten [1, 2]

Valia Humbert-Delaloye<sup>1</sup>, André Pannatier<sup>2</sup>

**Im Spital ist es besonders in der Intensivpflege üblich, dass Patienten mehrere Medikamente intravenös als Dauerinfusion über 24 Stunden erhalten. Weil die Anzahl der venösen Zugänge beschränkt ist (zwei- oder dreilumiger zentraler Venenkatheter und/oder ein bis zwei periphere Katheter), laufen die Medikamente nicht selten gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung, was mit dem potenziellen Risiko einer physikalisch-chemischen Arzneimittelinkompatibilität einhergeht.**

Dieses potenzielle physikalisch-chemische Inkompatibilitätsrisiko stellt ein häufiges Problem dar, das – wenigstens teilweise – mithilfe von Literaturdaten gelöst werden kann. Trissel [3], King Guide [4], Stablis [5] und Micromedex [6] sind Literaturquellen, die Informationen zur Kompatibilität von intravenösen Medikamenten enthalten. Diese Datensammlungen sind eine Kurzfassung der zahlreichen in der medizinischen Literatur publizierten oder an wissenschaftlichen Kongressen präsentierten Untersuchungen, wobei die vorhandenen Informationen nicht für alle Wirkstoffe gleichwertig sind. Zudem beschränken sich diese Angaben in der Regel auf Medikamentenpaare, während die Patienten durchschnittlich drei Medikamente über den gleichen venösen Zugang erhalten [7].

## Visuelle Kontrolle

Mit dem Ziel, dem Pflegepersonal zusätzliche Informationen zur Verfügung zu stellen, wurden im Rahmen einer Dissertation zwei Studien zur physikalisch-chemischen Kompatibilität verschiedener Medikamentenkombinationen durchgeführt. Vorgängig wurden in einer Vorstudie [7] bei 1004 auf der Intensivpflegestation des Universitätsspitals Lausanne hospitalisierten Patienten die häufigsten Kombinationen von zwei oder drei Wirkstoffen ermittelt, die über den gleichen Zugang als Dauerinfusion verabreicht werden.

Auf dieser Grundlage konzentrierte sich die erste Studie auf kardioaktive Medikamente (Dopamin<sup>a</sup> + Noradrenalin<sup>b</sup>; Dobutamin<sup>c</sup> + Noradrenalin ± Amiodaron<sup>d</sup>; Dobutamin + Nitroprussidnatrium<sup>e</sup> ± Natriumthiosulfat<sup>f</sup>; Nitroprussidnatrium + Natriumthiosul-

fat) und die zweite Studie auf die beiden Opiode Remifentanyl und Sufentanyl (Remifentanyl<sup>g</sup> + Humaninsulin<sup>h</sup> + Midazolam<sup>i</sup>; Remifentanyl + Humaninsulin + Propofol<sup>j</sup>; Sufentanyl<sup>k</sup> + Humaninsulin + Midazolam).

Zuerst wurde die Kompatibilität dieser Medikamente mittels visueller Inspektion in transparenten Glasröhrchen untersucht [8]. Für jedes Medikamentenpaar wurden drei Volumenkombinationen getestet (1+1, 1+4 und 4+1 ml) sowie sieben Kombinationen von Mischungen mit drei Wirkstoffen (1+1+1, 1+1+4, 1+4+1, 4+1+1, 1+4+4, 4+1+4 und 4+4+1 ml).

Das Verhältnis 1:1 (bzw. 1:1:1) wurde gemäss Allen [9] gewählt, während die Verhältnisse 1:4 und 4:1 (bzw. 1:4:4, ...) verwendet wurden, um Fälle zu simulieren, bei denen eines der Medikamente rascher verabreicht wird als das/die andere(n) und deshalb in höherer Konzentration vorliegt, wenn es mit den anderen Medikamenten im Katheter in Kontakt tritt. Die bei Raumtemperatur in den verschlossenen Röhrchen aufbewahrten Medikamentengemische wurden nach 5, 15 und 30 Minuten sowie nach 1, 2, 4 und 24 Stunden auf sichtbare Veränderungen untersucht (Opaleszenz, Partikel, Niederschlag, Farbänderung, Gasbildung). Sie galten als kompatibel, wenn während dieser 24 Stunden keine Veränderungen beobachtet wurden.

## In-vitro-Simulation

Anschliessend wurde eine In-vitro-Simulation der Gabe über ein Y-Stück durchgeführt. Die Medikamentenlösungen wurden in Spritzen vorbereitet, diese in Spritzenpumpen eingesetzt und mit einem Katheter verbunden. Die «Verabreichung» erfolgte mit einer Geschwindigkeit, wie sie in der Klinik üblich ist (Abbildung 1).

## Prämierte Arbeiten

Valia Humbert-Delaloye erhielt für ihre Arbeiten über die physikalisch-chemische Kompatibilität von intravenösen Medikamenten den Forschungspreis 2013 der Firma B. Braun Medical AG. Nach der Preisverleihung freute sich die Gewinnerin, dass sie mit ihrer Arbeit «das Pflegepersonal und die Ärzte unterstützen und dadurch etwas zur Patientensicherheit beitragen kann». Die Testergebnisse von Valia Humbert-Delaloye wurden in Form einer schriftlichen Publikation auch einem breiteren Fachkreis zugänglich gemacht.

Der B. Braun Forschungspreis Spitalpharmazie wird auch dieses Jahr wieder verliehen. Er richtet sich an Spitalapothekerinnen und -apotheker in der ganzen Schweiz, die eine wissenschaftliche Arbeit im Bereich Spitalpharmazie publiziert haben. Einsendeschluss für Bewerbungen ist der 29. Juni 2014.

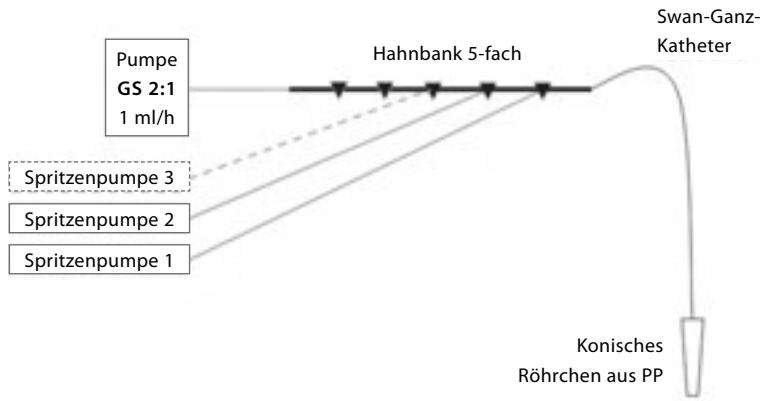
## Entsprechende Spezialitäten

- a Dopamin Fresenius 5 mg/ml unverdünnt;
- b Noradrenalin Sintetica 0,06 mg/ml in Glukose 5%;
- c Dobutamin Liquid Fresenius 5 mg/ml unverdünnt;
- d Cordarone® Sanofi-Aventis 12,5 mg/ml in Glukose 5%;
- e Nipruss® UCB Pharma 0,3 oder 1,2 mg/ml in Glukose 5%;
- f Natriumthiosulfat Bichsel 10 mg/ml in Glukose 5%;
- g Ultiva® GSK 0,12 mg/ml in Glukose 5%;
- h Actrapid® Novo Nordisk 1 U/ml in Glukose 5%;
- i Dormicum® Roche 1 mg/ml in Glukose 5%;
- j Disoprivan® AstraZeneca 20 mg/ml unverdünnt;
- k Sufenta® Janssen-Cilag 5 mg/ml in Glukose 5%.

<sup>1</sup> Pharmacie de l'ICHV, Sion.

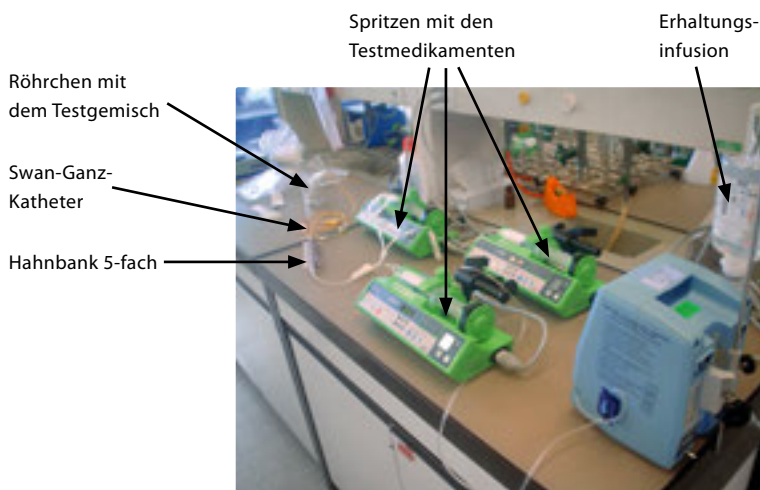
<sup>2</sup> Ecole de pharmacie, Université de Genève et Lausanne, Genève.

**8** **Abbildung 1:** Schematische Darstellung und Abbildung des zur Simulation von Verabreichungen über ein Y-Stück verwendeten Systems



GS 2:1 = GlucoSaline 2:1 von B. Braun.

Hinweis: Die Spritzenpumpe 3 ist gestrichelt dargestellt, weil sie nur für die Tests mit drei Medikamenten verwendet wurde.



In der am Katheterende gewonnenen Flüssigkeit wurde nach 2, 4, 6 und 24 Stunden der pH-Wert gemessen und mittels HPLC der Wirkstoffgehalt bestimmt. Die Medikamente galten als kompatibel, wenn der pH-Wert zwischen Beginn und Ende der Simulation höchstens um eine Einheit differierte und die entsprechenden Wirkstoffkonzentrationen zwischen 90 und 110% [10] der erwarteten Werte lagen.

### Fazit

Mit diesen beiden Studien konnte gezeigt werden, dass alle getesteten Kombinationen während mindestens 24 Stunden kompatibel waren, einschliesslich der Kombinationen mit Natriumthiosulfat und Nitroprussidnatrium, vorausgesetzt, letzterer Wirkstoff wurde vor Licht geschützt. Interessant ist ausserdem die Feststellung, dass die In-vitro-Simulationen ein Adsorptionsphänomen von Amiodaron an die Heparinbeschichtung der für die Tests verwendeten Katheter sichtbar machten. Diese neuen Informationen können, wenn sie an die Pflegenden ver-

mittelt werden, zu einer Verbesserung der Sicherheit bei der Verabreichung von Medikamenten an Patienten beitragen.

Da die Ergebnisse der visuellen Inspektion und der In-vitro-Simulation vergleichbar waren, könnte man zum Schluss kommen, dass visuelle Tests ausreichen, um die physikalisch-chemische Kompatibilität von Medikamenten zu überprüfen. Mit den In-vitro-Simulationen lassen sich jedoch Inkompatibilitätsphänomene in Zusammenhang mit dem Verabreichungsbesteck aufdecken oder erklären (beispielsweise die Adsorption von Amiodaron an heparinbeschichtete Katheter). ■

### Literaturangaben

- [1] Humbert-Delaloye V et al. In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: 110–116
- [2] Humbert-Delaloye V et al. In vitro compatibility of remifentanyl hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs. *Eur J Hosp Pharm* 2012; 19: 57–64
- [3] Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 16th edn. Bethesda: ASHP; 2011
- [4] King Guide to Parenteral Admixtures [Online-Version]. Napa: King Guide Publications, Inc; 2012
- [5] Stabilis 4.0, verfügbar unter <http://www.stabilis.org>
- [6] Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Online-Version]. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. 2014
- [7] Delaloye Valia, Pannatier André. Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs, évaluation et validation des pratiques infirmières. Travail de diplôme présenté à la faculté des Sciences de l'Université de Genève; 02.2006
- [8] Klarheit und Opaleszenz von Flüssigkeiten, visuelle Methode (2.2.1); Färbung von Flüssigkeiten (2.2.2). In: *Europäische Pharmakopöe*, 7. Ausg. Strassburg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (edqm) 2011: 21–24
- [9] Allen LV et al. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34: 939-43
- [10] Allgemeine Anforderungen (17.1). In: *Pharmacopoea Helvetica*, 11. Ausg. Bern: Swissmedic 2012: 171

### Korrespondenzadresse

Dr. Valia Humbert-Delaloye  
 Pharmacienne hospitalière et clinique FPH  
 Responsable du contrôle qualité  
 Hôpital du Valais (RSV) – Institut Central des Hôpitaux Valaisans  
 Service de Pharmacie  
 Tel. 027 603 47 38  
 E-Mail: [valia.humbert-delaloye@hopitalvs.ch](mailto:valia.humbert-delaloye@hopitalvs.ch)