



Université  
de Lille



# Perfusion complexe : Prise en charge d'un patient au travers d'exemples cliniques et thérapeutiques

Stéphanie GENAY

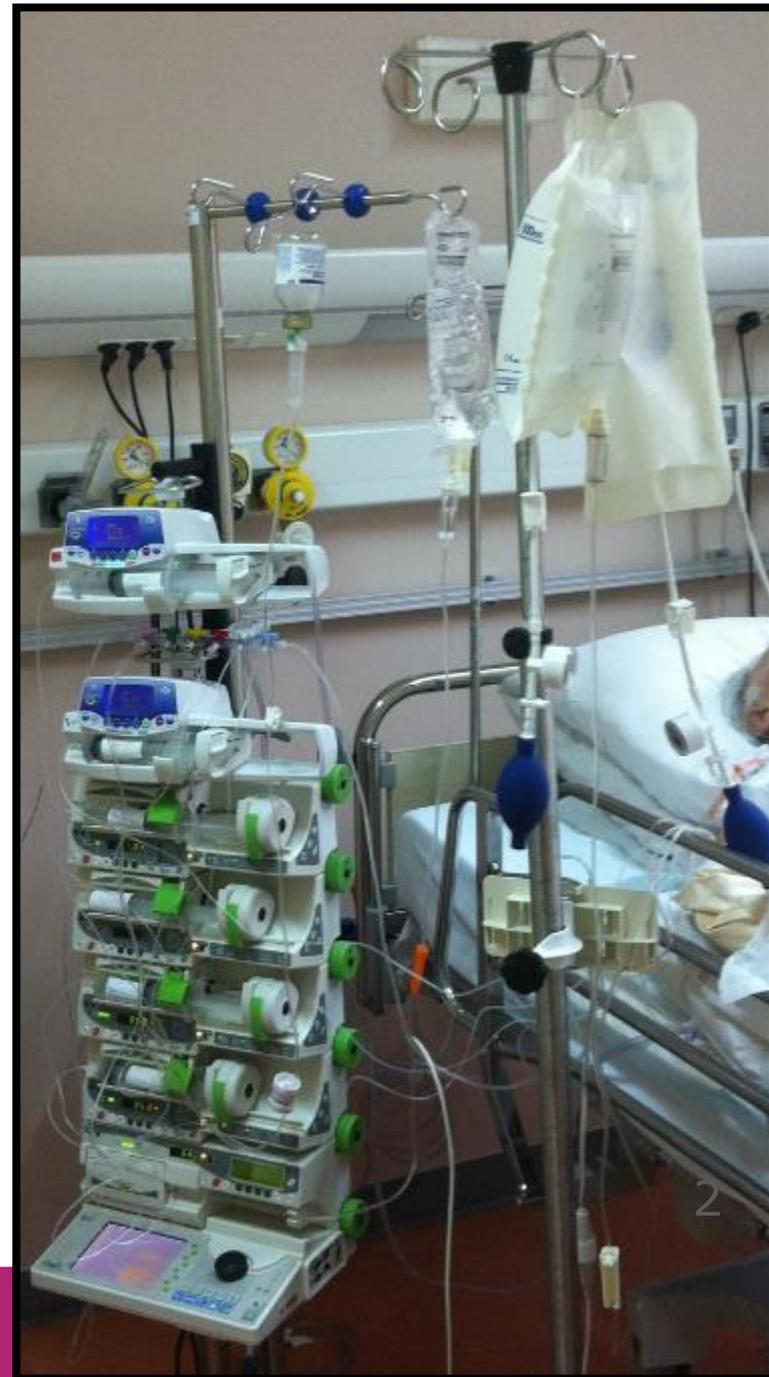
Pharmacien MCU-PC

Université Lille 2 – CHRU de Lille

EA 7365 Groupe de recherche sur les injectables et les  
technologies associées

# Introduction

- Ligne de perfusion
  - Simple
  - Complexe
- Perfusions
  - Simultanées
  - Successives
- Accès veineux
  - Unique
  - Multiples



# Problèmes identifiés

- Démarrage de la perfusion
  - Temps de latence
- Débit massique
  - Variation non souhaitée du débit
- Quantité et qualité du produit administré
  - Survenue d'incompatibilités médicamenteuses
  - Administration de produits non souhaités
  - Administration partielle des quantités prescrites

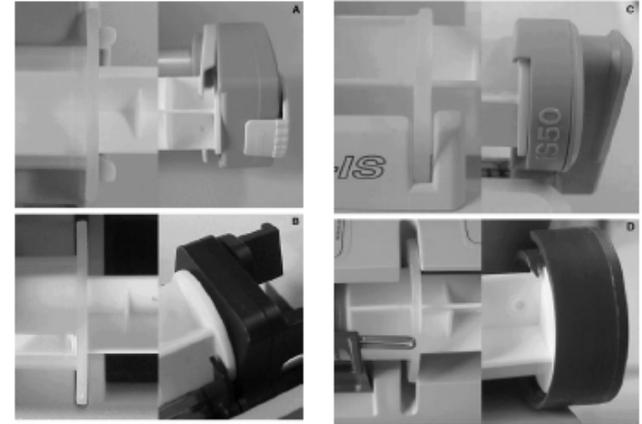
# Démarrage de la perfusion

## → Temps de démarrage du pousse-seringue

→ Technologie de mise en route rapide

→ Bolus (1 mL – 2 mL) – purge automatique

*A low cost alternative to this high-tech feature is to prerun the syringe pump for a specific time (15 min if the desired delivery rate is 1 ml/h, 7.5 min at 2 ml/h) after delivery of the start-up bolus and before connecting the line to the patient.*



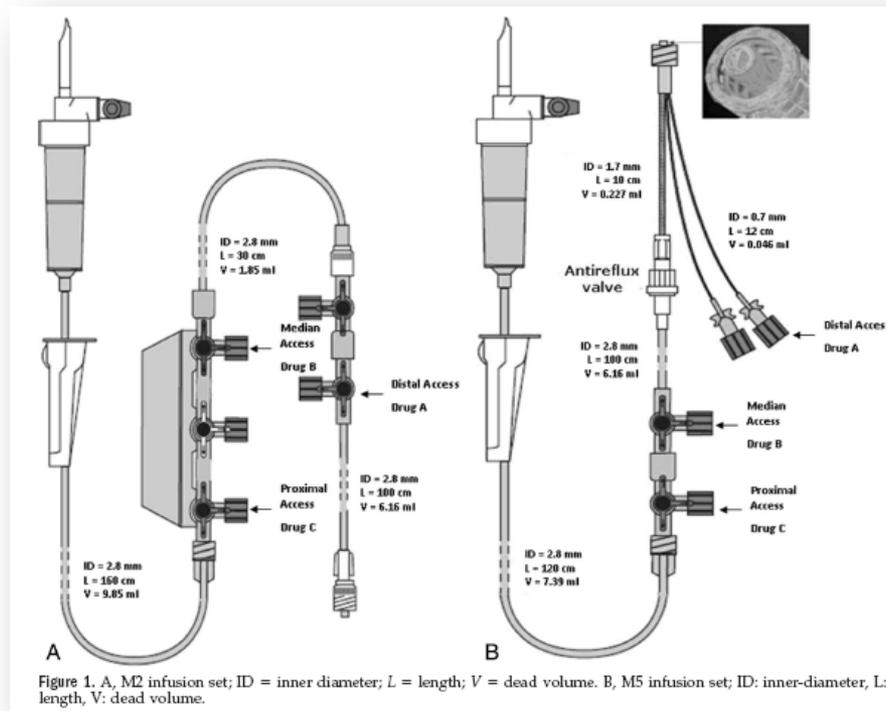
Start-up delay times at a flow rate of 1 ml·h<sup>-1</sup> from depressing the start button up to first fluid delivery ( $t_1$ ) and up to achievement of steady state flow ( $t_2$ )

Pump model	Pump A Braun Perfusor compact	Pump B IVAC P4000	Pump C Fresenius Injectomat cp-IS	Pump D Arcomed Syramed μSP6000
$t_1$ no bolus	6.75 ± 4.4	10.9 ± 8.7	31.9 ± 14.2	57.2 ± 28.6
$t_2$ no bolus	19.6 ± 9.3	21.0 ± 10.6	52.8 ± 13.3	76.3 ± 29.0
$t_1$ bolus	1.1 ± 0.8	0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.25	0.3 ± 0.1
$t_2$ bolus	11.1 ± 4.3	6.0 ± 3.1	8.8 ± 4.1	7.4 ± 2.5

Values are mean ± SD.

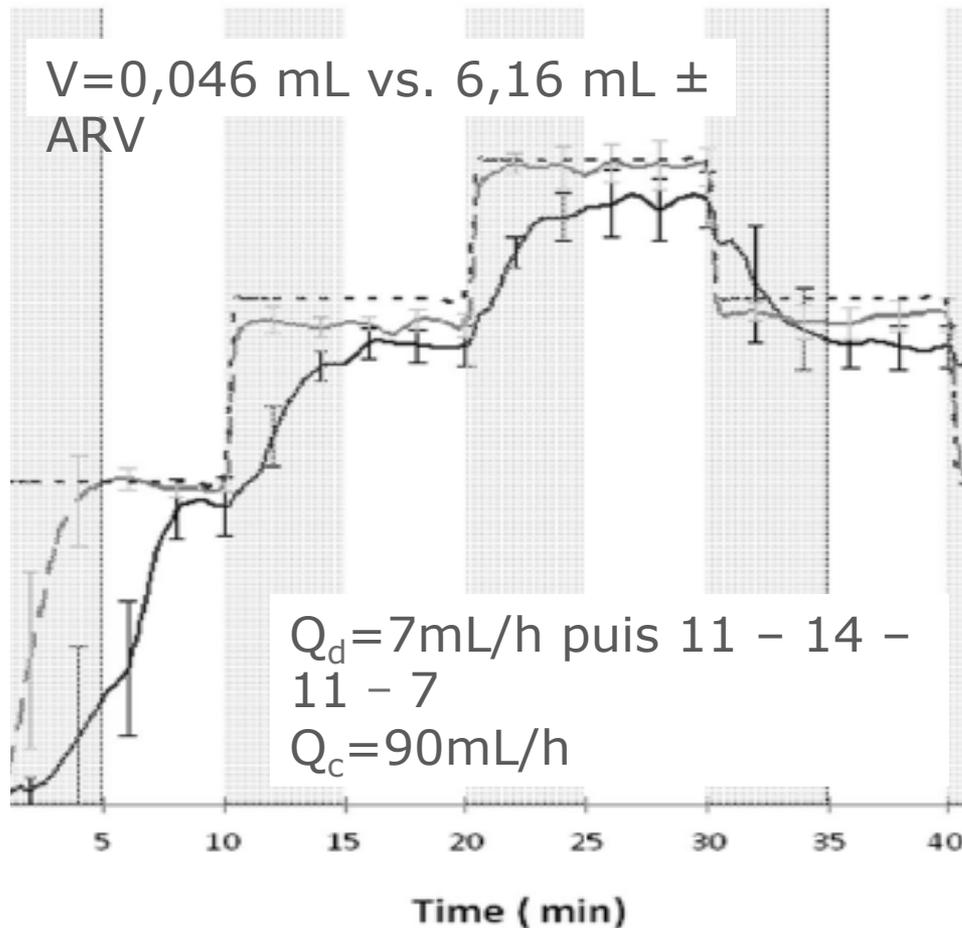
# Variation de débit non souhaitée

- Évaluation de l'impact du volume de l'espace commun entre le Y et l'extrémité du cathéter



Doran Edelvaiss

# Variation des débits de perfusion



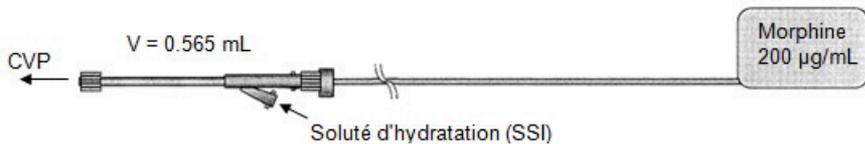
- Impact initial du temps de démarrage du pousse-seringue
- Impact du volume résiduel sur la variation de débit massique à chaque changement de débit
- Impact de la VAR sur la hauteur des plateaux

# Application à la PCA

Figure 1. Représentation schématique des deux montages de perfusion évalués

A. Montage standard

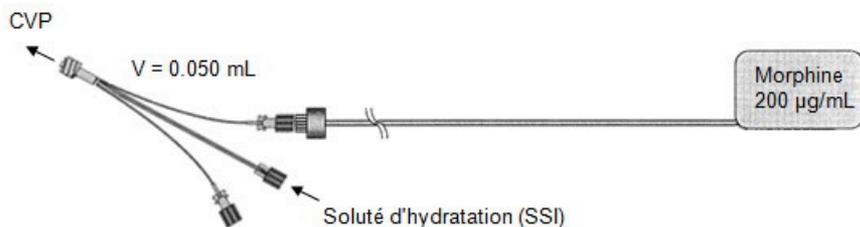
KM1.EE.150.6, Micrel Medical Devices



CVP: cathéter veineux périphérique

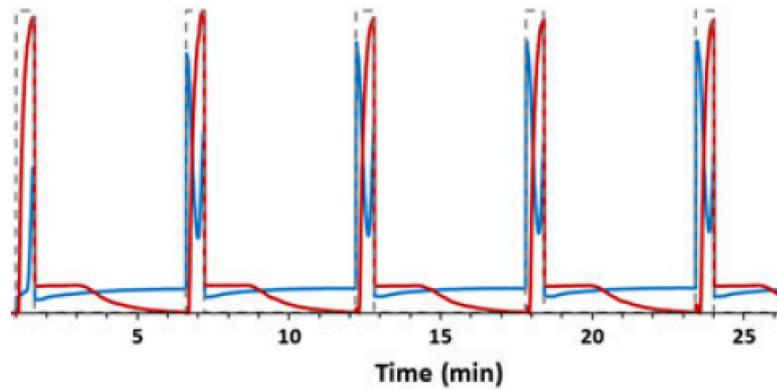
B. Montage en Y à faible volume mort

Edelvaiss-CW3+ ; Doran International

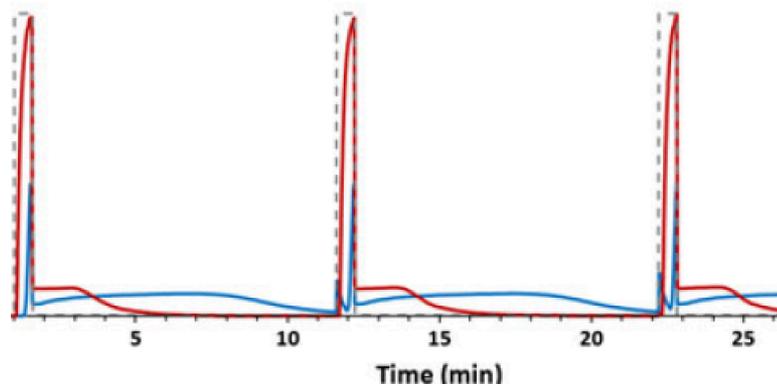


CVP: cathéter veineux périphérique

Hydratation 10mL/h



Hydratation 10mL/h



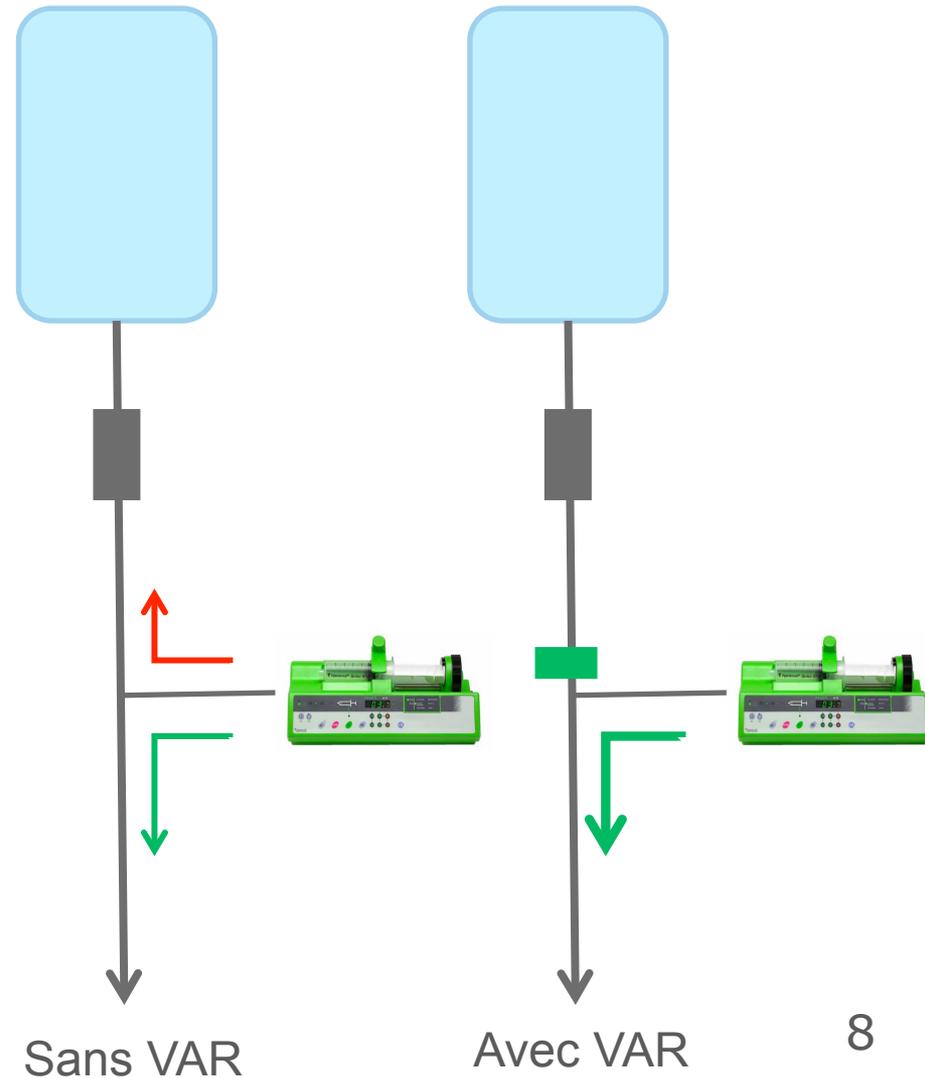
→ Impact du volume de l'espace commun entre le Y et l'extrémité du cathéter

# Intérêt de la valve anti-retour

- Prévention des perfusions rétrogrades de produits

## → Effet bolus

- En cas d'obstruction
- En cas de branchement
  - Application à la Multiperfusion



# Limites de la valve anti-retour

→ Impact sur les débits maximaux de perfusion

**Table 1** Measurements taken with 20-G cannula.

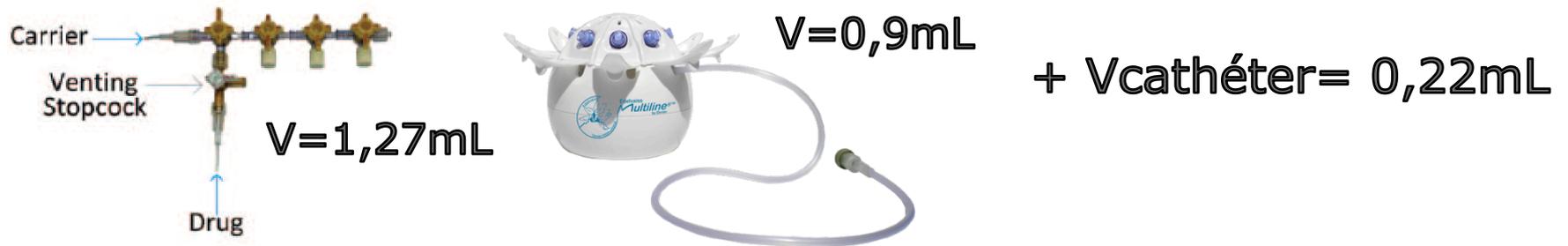
	Gravity (150 cm height)		Pressurised (300 mmHg)	
	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %
Control	1.2		2.8	
Protect-a-Line® 3	1.2	0	2.8	0
Wescott Sae-flo®	1.3	+8	3.0	+7
B. Braun Back flow valve®	1.3	+8	2.8	0

**Table 2** Measurements taken with 16-G cannula.

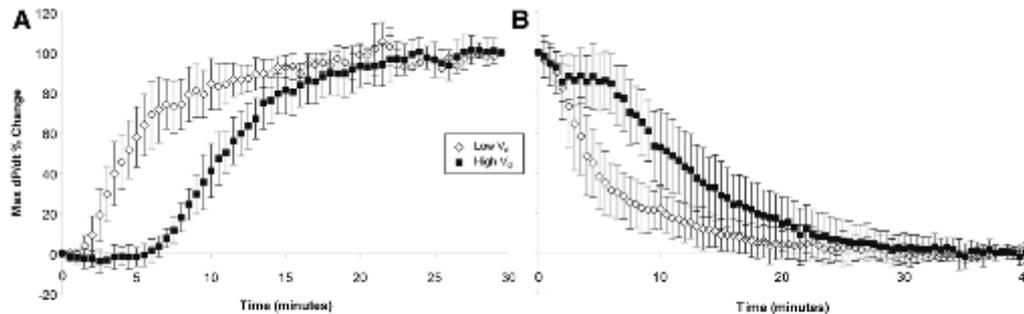
	Gravity (150 cm height)		Pressurised (300 mmHg)	
	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %	Maximum flow; ml/s	Decrease from control; %
Control	4.2		8.6	
Protect-a-Line 3®	2.5	-38	6.6	-23
Wescott Sae-flo®	3.4	-19	7.4	-14
B. Braun Back flow valve®	3.2	-24	6.8	-21

# Données précliniques

- A 3 mL/h (0,43 mg/mL) et SSI 10mL/h

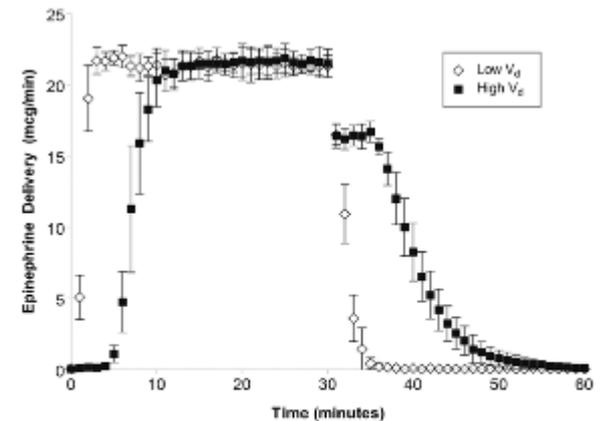


## Contractilité myocardique



**Figure 3.** Contractility as characterized by left ventricular max dP/dt measurements after A) initiation and B) cessation of infusion (0.1 mg/kg/min) epinephrine infused into a single-lumen catheter in a femoral vein with low (0.22 mL) and high (1.27 mL) total infusion system dead-volume ( $V_d$ ). Crystalloid carrier flow was 10 mL/h and drug flow was 3 mL/h.  $N = 8$ , Average  $\pm$  SD.

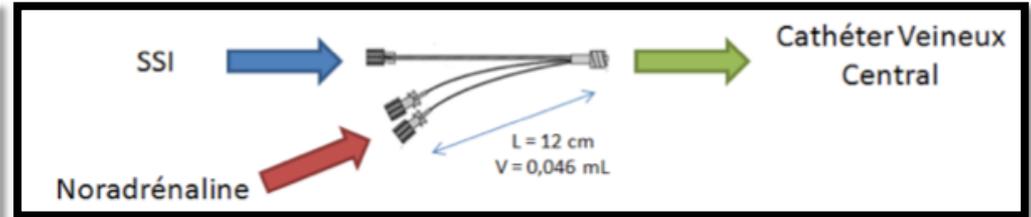
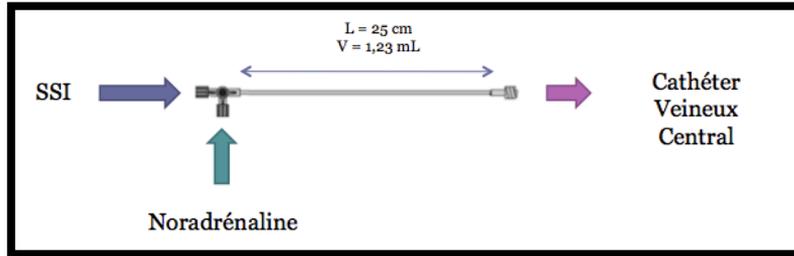
## Débit massique d'adrénaline



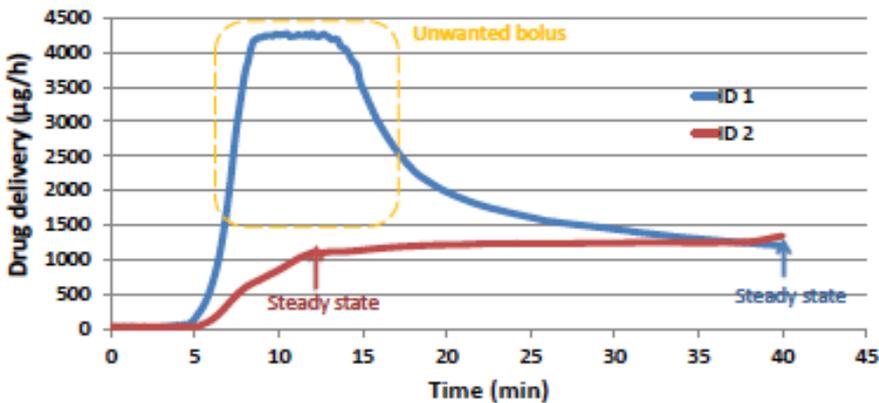
**Figure 2.** Epinephrine delivery out of single-lumen catheter in vitro for low (0.22 mL) and high (1.27 mL) infusion system dead-volumes ( $V_d$ ). Crystalloid carrier flow was 10 mL/h, drug flow was 3 mL/h, and the concentration of epinephrine was 432.5  $\mu$ g/mL. Epinephrine flow starts at 0 minutes and is discontinued at 30 minutes.  $N = 8$ , Average  $\pm$  SD.

# Données cliniques

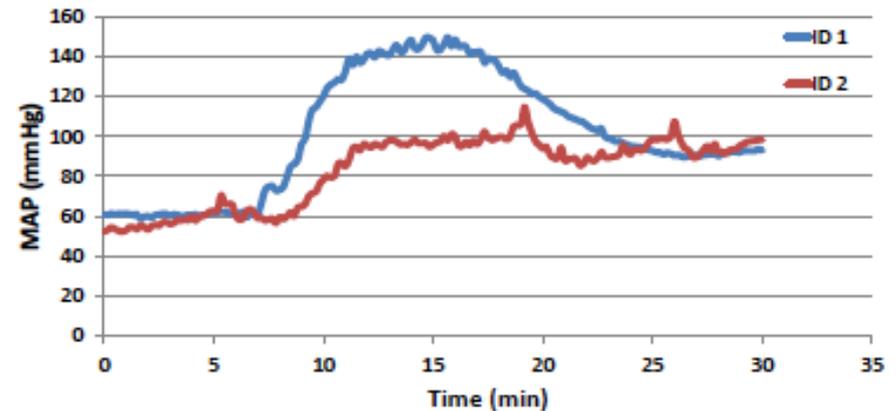
- NA 2 mL/h (0,5 mg/mL) et SSI 8mL/h



Influence of infusion device on drug delivery



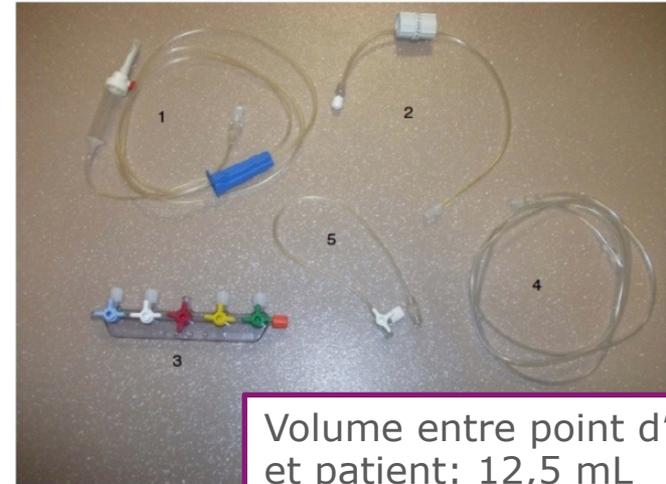
Influence of infusion device on mean arterial pressure



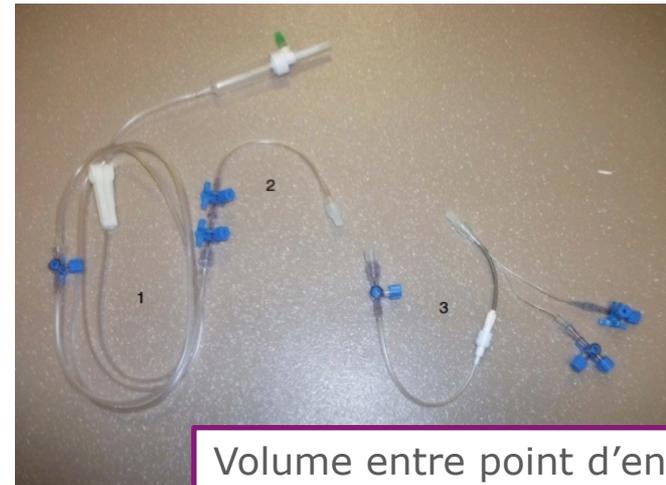
# Données cliniques

Etude rétrospective de l'impact du montage de perfusion sur l'équilibre glycémique

	Regular tubing	Multiport infusion p device	
Patients (n)	20	15	
Sex ratio: MF	11/9	12/3	0.16
Median age (yr)	58	60	0.2
SAPS II	45	48	0.4
Mechanical ventilation	17/20	13/15	1
Days on mechanical ventilation	10 [2–25]	11 [4–32]	0.8
ICU length of stay (days)	12 [7–25]	14 [9–32]	0.8
ICU mortality n (%)	8(30)	5(33)	1
Cumulative IIT duration (h)	863	526	
IIT duration median range (h)	48 [18–184]	36 [12–92]	0.06
Mild hypoglycemic event	12	1	
Moderate hypoglycemic event	8	0	
Hypoglycemic event incidence for 1000 h of IIT	23	2	<0.001



Volume entre point d'entrée et patient: 12,5 mL



Volume entre point d'entrée et patient: 0,6 mL

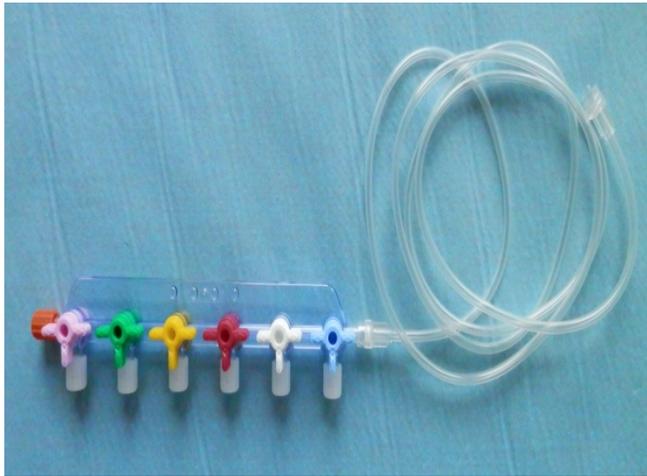
12

# Glycaemic Administration Insulin Variability Evaluation : GLAIVE protocol

- Etude portant sur l'évaluation de la variabilité glycémique des patients ICU recevant une insulinothérapie selon deux systèmes de perfusion
- Etude clinique prospective randomisée
- **Objectifs**
  - Comparaison entre les 2 systèmes sur la variabilité glycémique et la survenue d'évènements hypoglycémiques

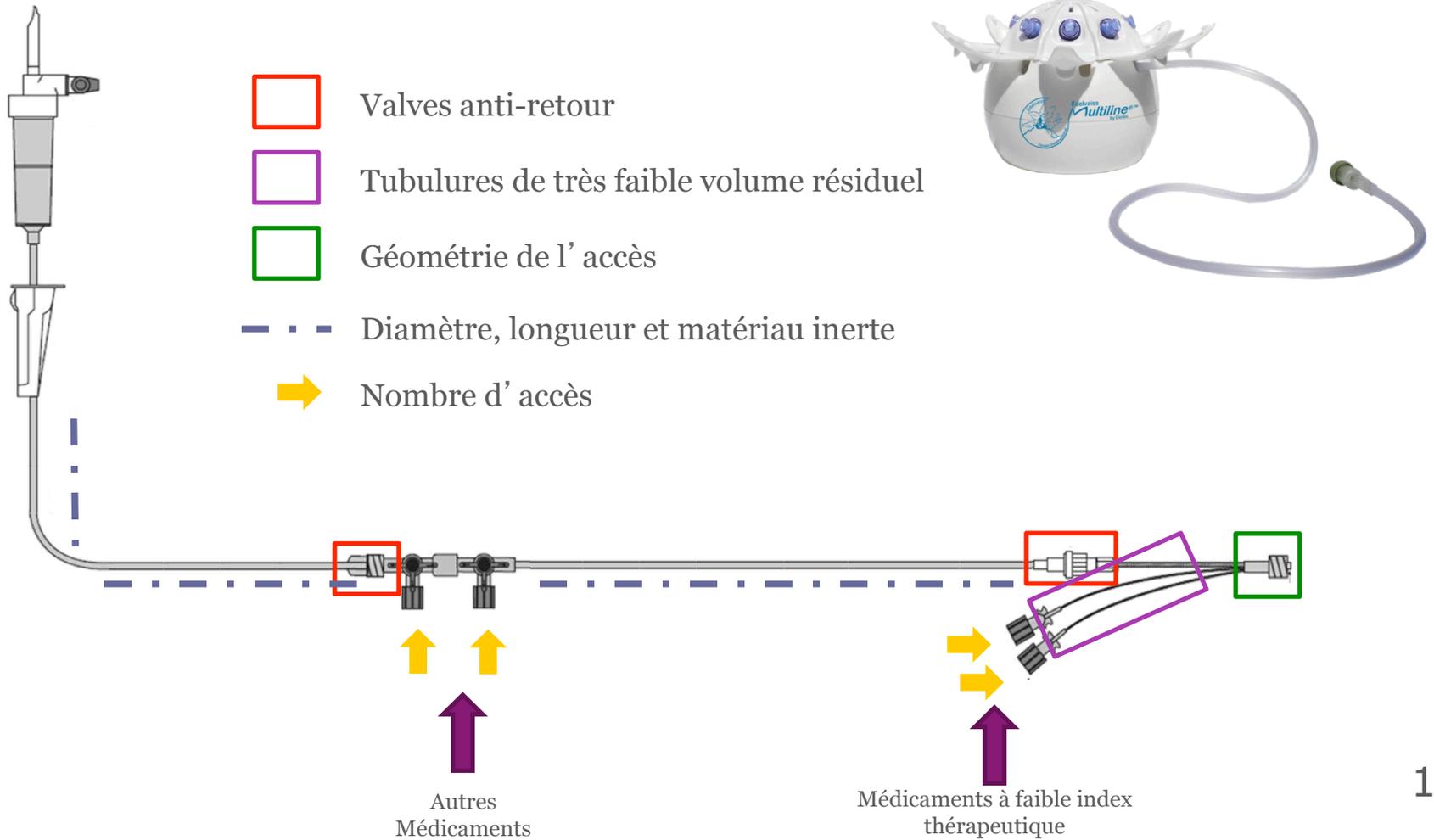
# Lignes de perfusion

- 2 systèmes de perfusion
  - Optimized infusion medical device: Edelvaiss Multiline-8<sup>®</sup> (Doran International)
- Manifold of 6 stopcocks



Parameters	Standard infusion line		Optimised infusion line		Between-group difference	
	N	Values	N	Values	Mean (95% CI)	P value
<b>Glucometer</b>						
GLI over 48 h, ITT analysis* <sup>†</sup> mean (95% CI)	86	5.37 (5.21; 5.53)	86	5.46 (5.27; 5.64)	-0.09 (-0.34; 0.16)	0.49 <sup>†</sup>
GLI over 48 h, complete case analysis* mean (95% CI)	79	5.35 (5.21; 5.49)	80	5.44 (5.26; 5.62)	-0.09 (-0.32; 0.13)	0.40 <sup>†</sup>
Capillary blood glucose average over 48 h, mg dl <sup>-1</sup>	79	134.8 ± 21.0 132.0 (117.0–149.0)	80	138.7 ± 26.2 133.5 (123.0–146.0)	–	0.58 <sup>#</sup>
Capillary standard deviation over 48 h, mg dl <sup>-1</sup>	79	31.0 ± 13.3 29.0 (25.0–36.0)	80	32.5 ± 18.3 29.0 (22.5–37.5)	–	0.93 <sup>#</sup>
MAGE over 48 h, mg dl <sup>-1</sup>	79	9.8 ± 6.2 9.0 (6.0–12.0)	80	10.1 ± 7.4 9.0 (5.0–12.0)	–	0.98 <sup>#</sup>
At least one hypoglycaemia, n (%)	79	11 (13.9)	80	8 (10.0)	–	0.45 <sup>†</sup>
At least one hyperglycaemia, n (%)	79	51 (64.6)	80	48 (60.0)	–	0.55 <sup>†</sup>
<b>CGM</b>						
iPro2 glucose average over 48 h, mg dl <sup>-1</sup>	74	128.0 ± 21.3 124.5 (111.0–142.0)	70	133.5 ± 25.3 129.0 (117.4–139.0)	–	0.26 <sup>#</sup>
iPro2 glucose standard deviation over 48 h, mg dl <sup>-1</sup>	74	23.3 ± 8.9 21.0 (18.0–25.0)	70	25.1 ± 12.3 21.0 (17.0–29.0)	–	0.75 <sup>#</sup>
At least one hypoglycaemia detected by iPro2, n (%)	74	19 (25.7)	70	9 (12.9)	–	0.052 <sup>†</sup>
Time spent in hypoglycaemia for 1000 h recorded with iPro2 (h)	74	9.7 ± 25.0 0.0 (0.0–1.74)	70	4.4 ± 14.8 0.0 (0.0–0.0)	–	0.059 <sup>#</sup>
At least one hyperglycaemia detected by iPro2, n (%)	74	45 (60.8)	70	46 (65.7)	–	0.54 <sup>†</sup>
Time spent in hyperglycaemia for 1000 h recorded with iPro2	74	64.3 ± 97.3 15.6 (0.0–97.2)	70	92.7 ± 181.1 13.9 (0.0–104.17)	–	0.78 <sup>#</sup>
Time in target range recorded with iPro2	74	71 ± 26 80 (54–92)	70	72 ± 25 80 (64–78)	–	0.82 <sup>#</sup>

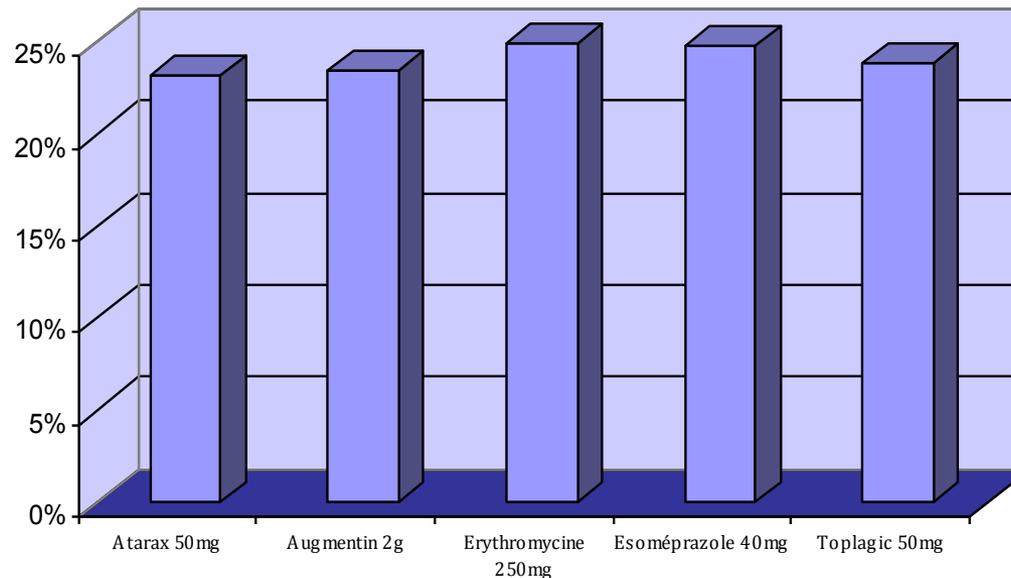
# Optimisation des dispositifs



# Optimisation des procédures

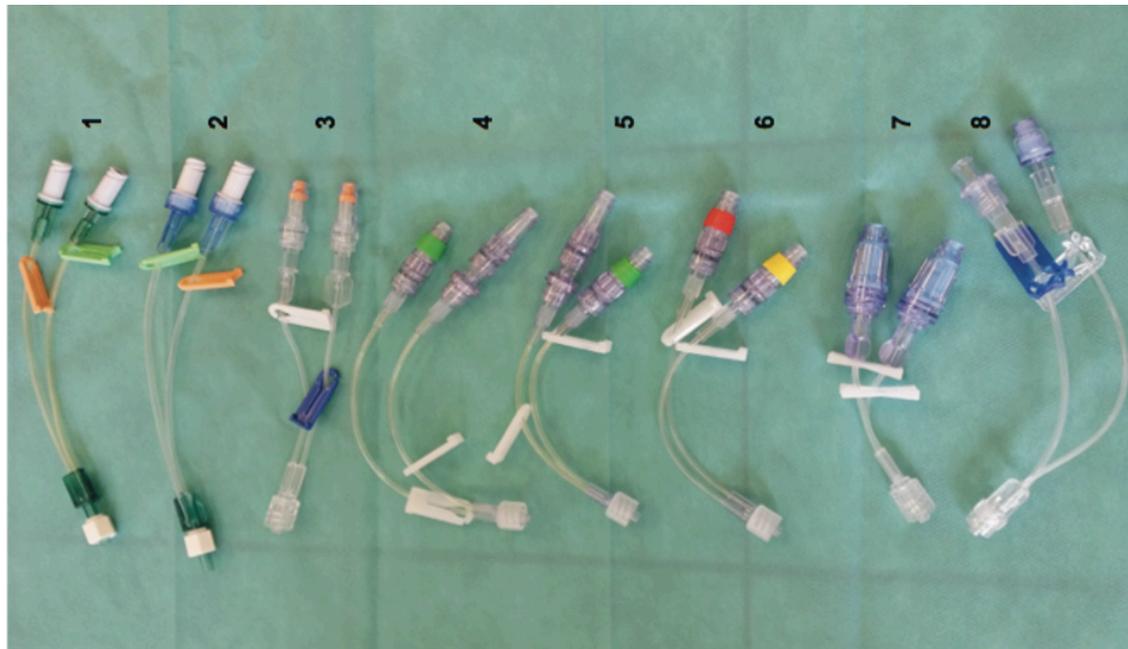
Près d'un cinquième des produits actifs ne sont pas perfusés au patient

Estimation de la fraction de médicament non administré: exemple de 5 spécialités reconstituées dans 50mL

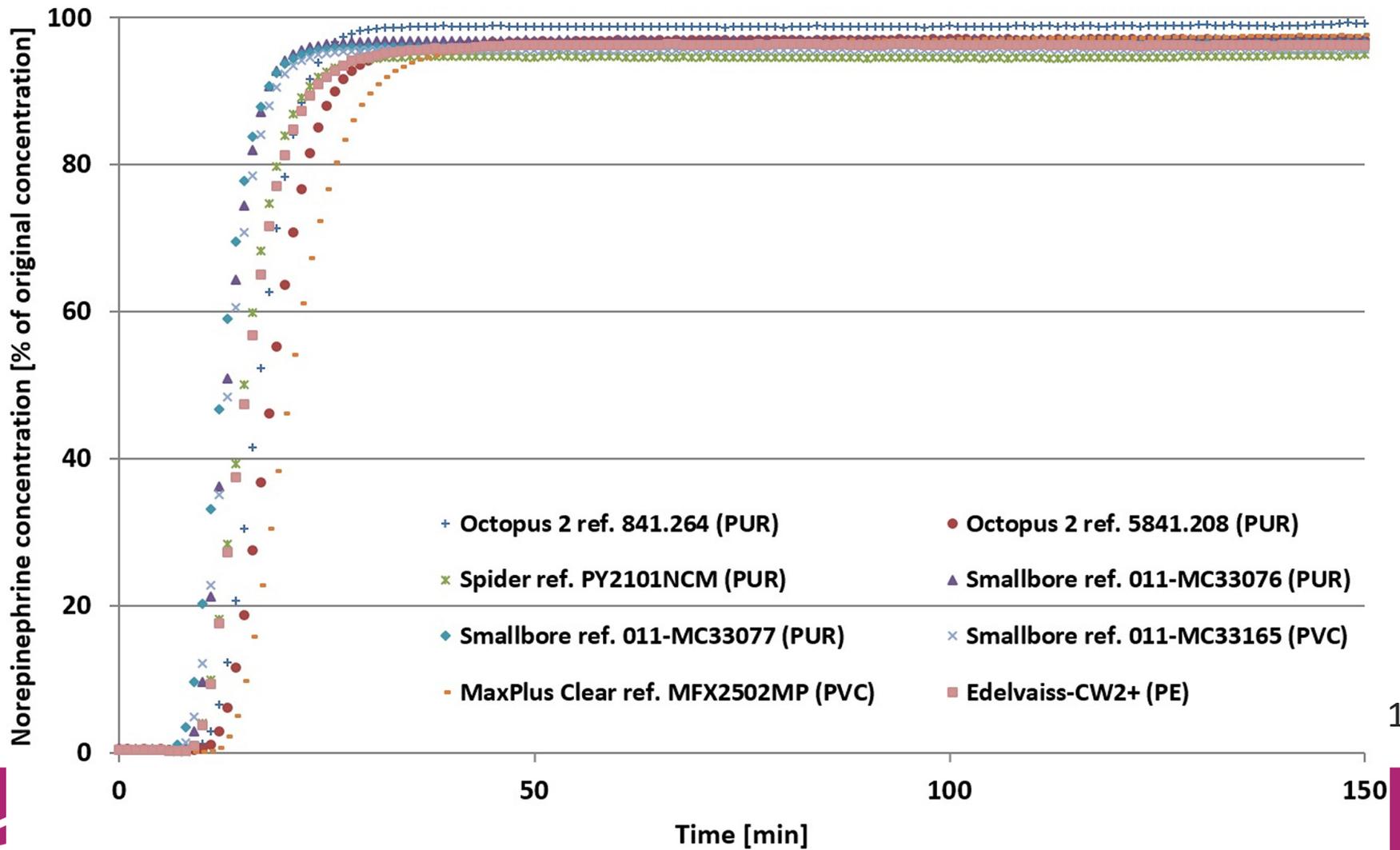


# Evaluation de la sorption des médicaments sur les matériaux de perfusion

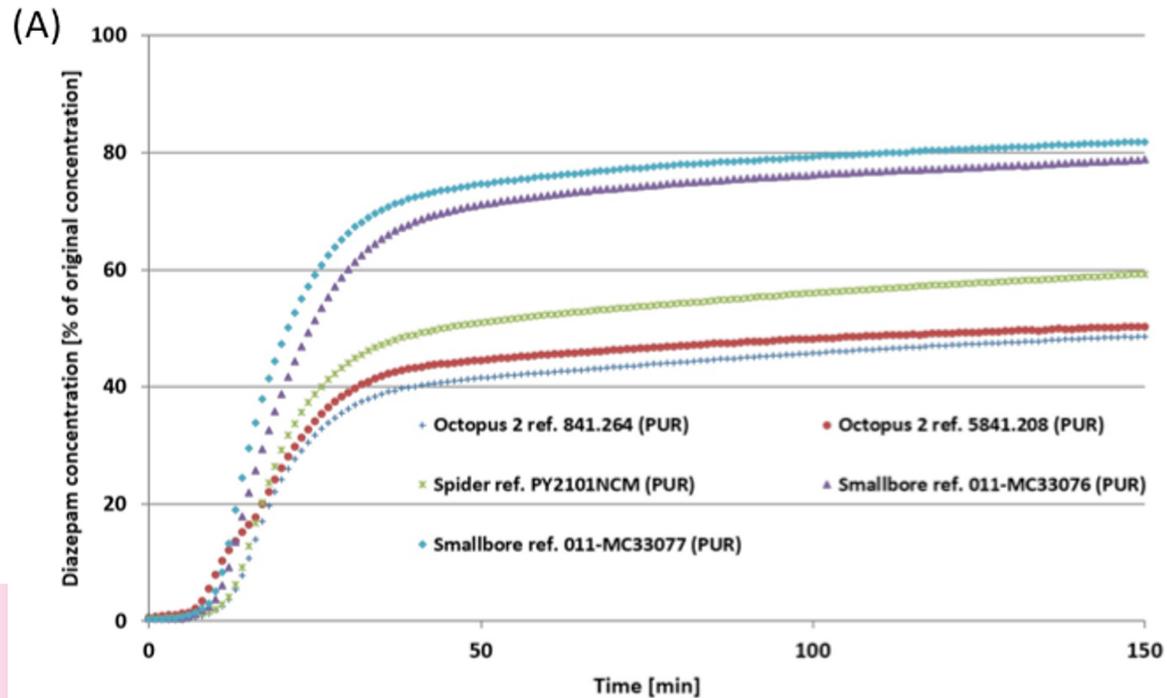
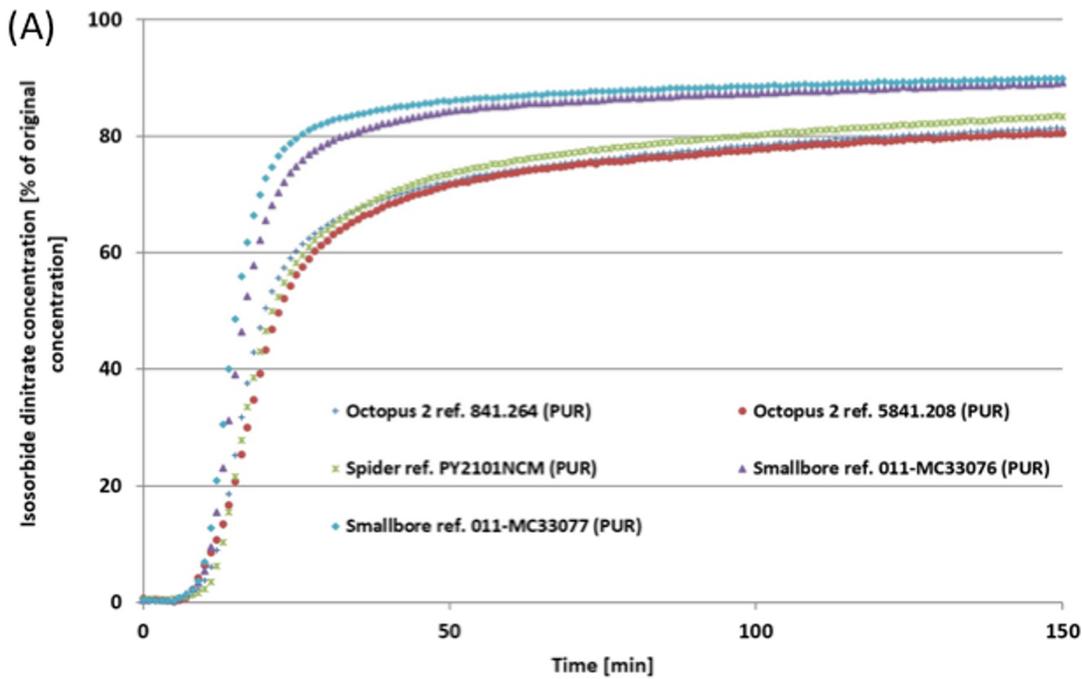
Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery: Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam



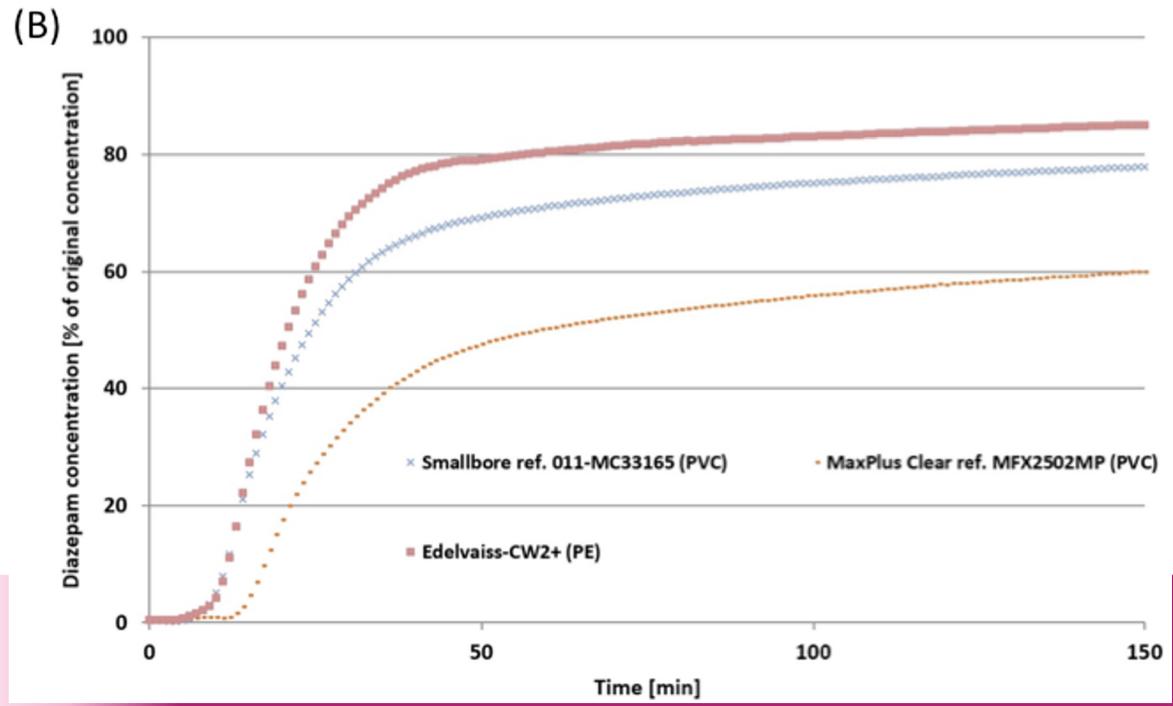
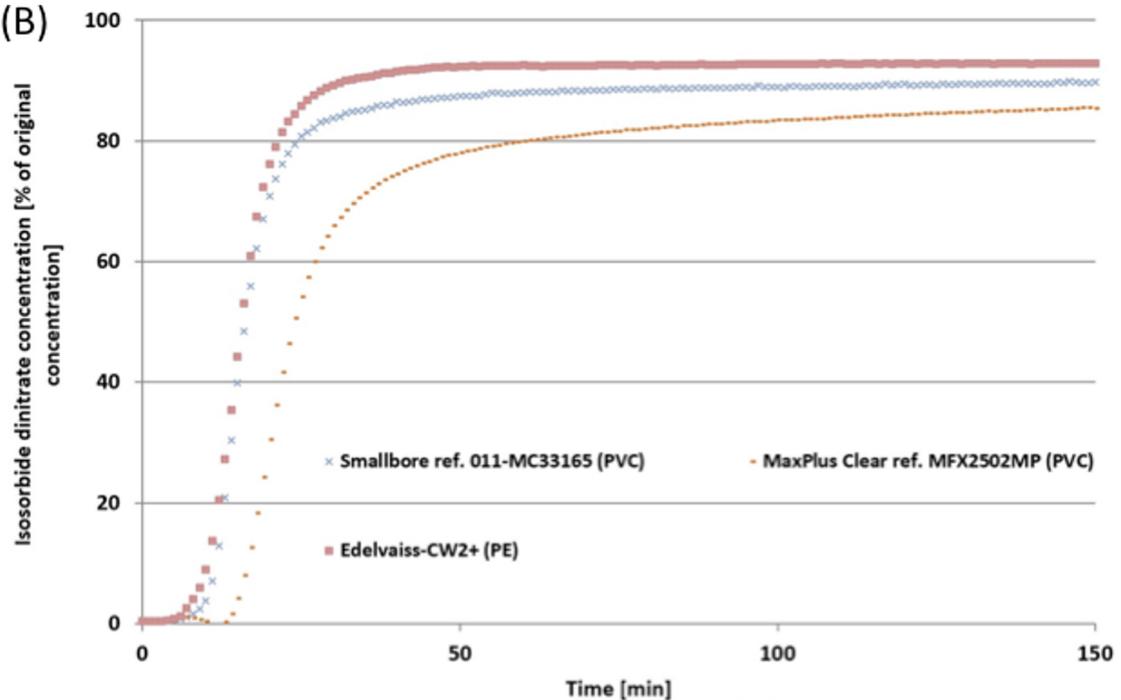
# Témoin négatif



# Sorption sur le PUR



# Sorption sur du PE et du PVC



# Problématique de l'insuline

- Beaucoup de données contradictoires dans la littérature
- Objectif: étudier les interactions de l'insuline Novorapid® avec des tubulures de perfusion

# Matériels et méthodes

Matériau	Diamètre interne (mm)	Longueur (cm)		
PVC	1,0	100	200	
	1,5	100	150	200
	2,5	100	150	200
PE	1,0	100	150	200
PE/PVC	1,0	100	150	
	2,5	100	150	200

n = 3 tubulures

# Méthodologie

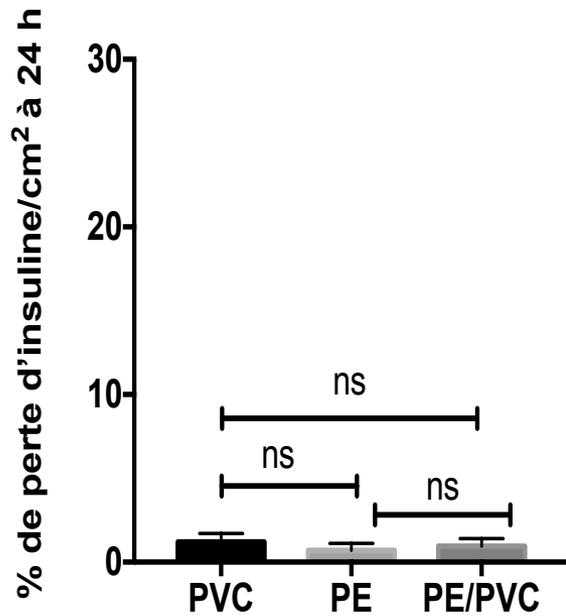
- Perfusion d'une solution de Novorapid® à 1 UI/mL
- *Via* des pousse-seringues à 2 mL/h
- Pas de purge de la tubulure
- 10 recueils de 500  $\mu$ L échelonnés sur 24 heures



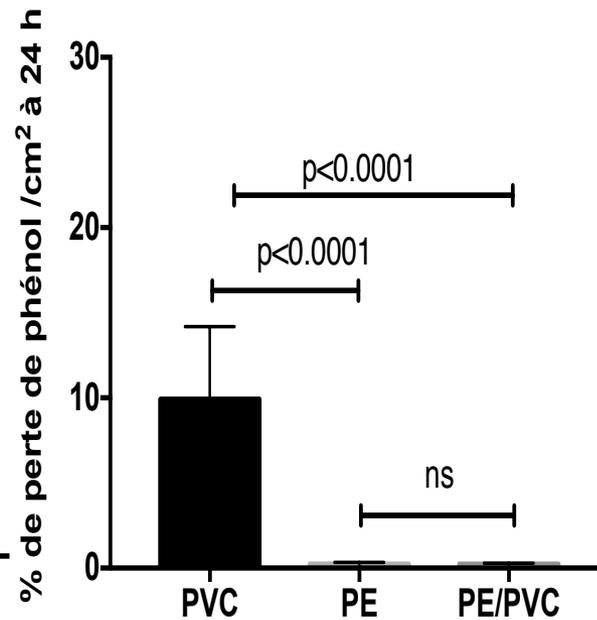
# Résultats

## % de perte/cm<sup>2</sup> à 24 heures

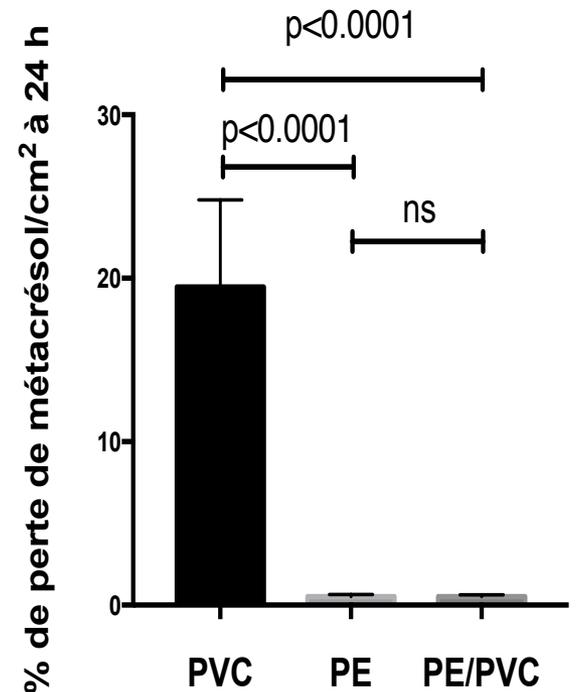
INSULINE



PHENOL



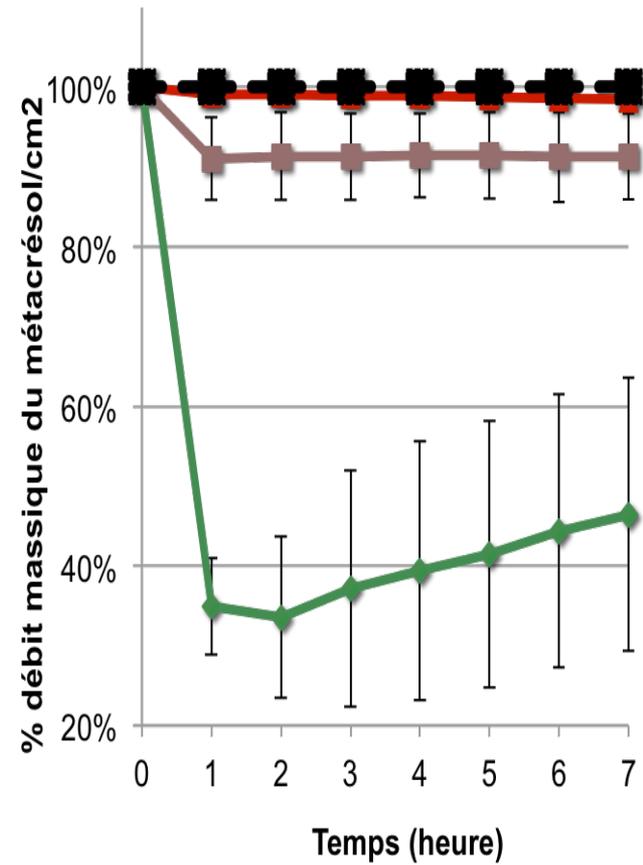
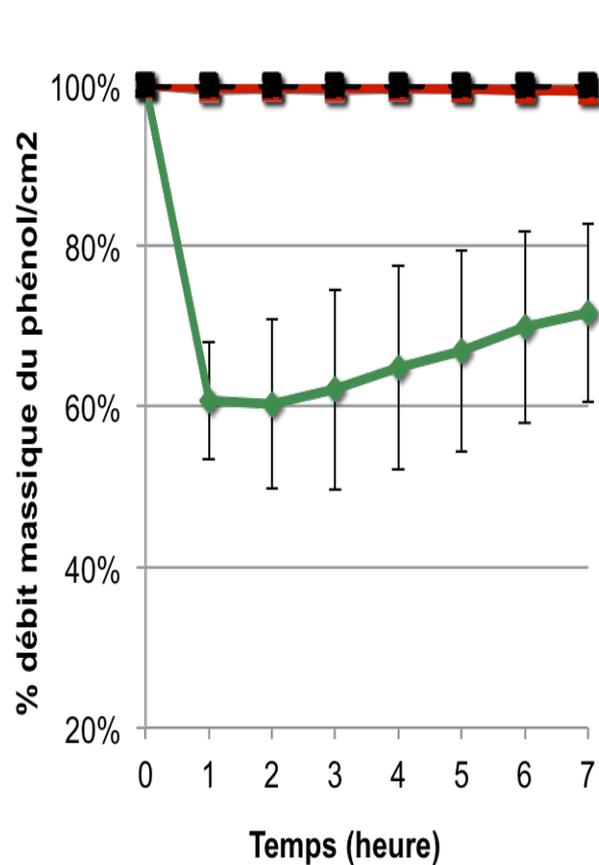
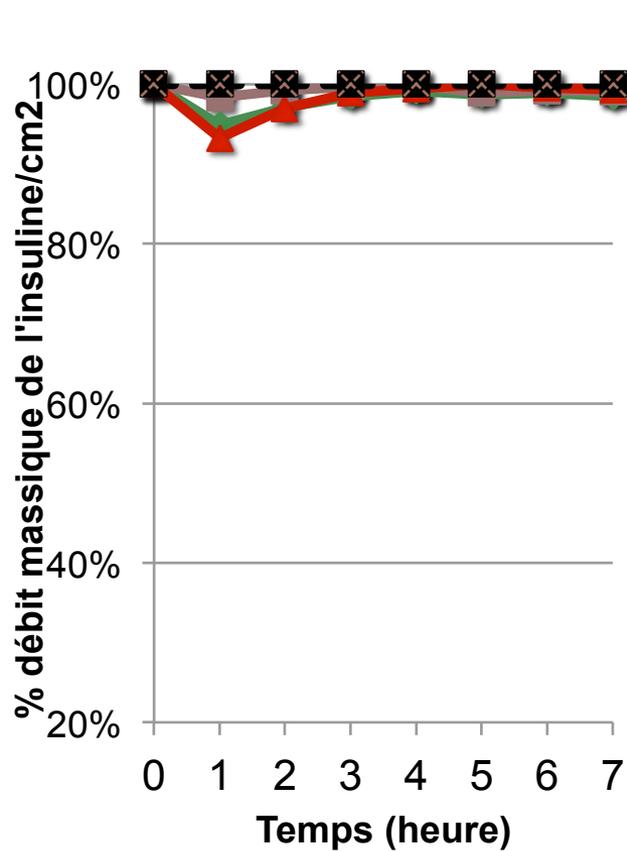
METACRESOL



25

# Résultats

## Evolution du débit massique/cm<sup>2</sup>



- ◆ PVC
- PE
- ▲ PE/PVC
- ⊠ Théorie

# Conclusions

- Pas d'interaction

-  – Entre l'insuline asparte et les matériaux
- Mais entre les conservateurs et le PVC

- Opposition avec la littérature

- Etudes sur insuline humaine
- Problèmes de méthodes analytiques ?

# En résumé

- Sorption variable
  - Selon le matériau
  - Selon le médicament
  - Selon le fabricant d'un même matériau
  - Mode de stérilisation
    - Modification des propriétés de surface du plastique → impact sur les phénomènes de sorption

# Types d'incompatibilités

- Incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses
  - Réactions oxydo-réduction (ex.: cisplatine et aluminium)
  - Photolyse (nitroprussiate, isoprénaline → seringues opaques)
  - Complexation (ex.: ceftriaxone et sels de calcium)
  - Réactions acido-basiques (ex: furosémide et midazolam)
  - Solubilité (ex: précipitation solution saturée mannitol 20% si  $T < 15^{\circ}\text{C}$ )
  - Rupture émulsion
  - Dégagement gazeux (ex: bicarbonate Na et médicaments acides)



# Conséquences

- Conséquences cliniques potentiellement graves
  - Obstruction cathéter
  - Perte efficacité médicament (échec thérapeutique)
  - Formation dérivés toxiques
  - Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS)

# Mesures de prévention

- Nombre de voies des cathéters veineux
- Filtre en ligne
- Protocolisation des perfusions
  - Utilisation de codes couleur pour identifier les médicaments selon leur pH
- Bases de données

# Filtres, quel intérêt?

- Etude monocentrique prospective PICU
  - 807 patients
  - Etude prospective monocentrique randomisée contrôlée
  - Effet de la filtration des médicaments injectables sur la réduction des complications en ICU pédiatrique

Characteristics	Control group (n = 406)	Filter group (n = 401)	P value <sup>a</sup>	95 % Confidence interval
Primary objectives (n)				
Complications (overall)	166	124	0.003	0.484–0.865
Adjusted to PIM II			0.011	0.502–0.914
SIRS	123	90	0.011	0.485–0.913
Adjusted to PIM II			0.026	0.500–0.958
Sepsis	27	20	0.313	0.406–1.337
Circulatory failure	60	57	0.593	0.604–1.334
ARDS	35	22	0.082	0.354–1.069
Acute renal failure	16	14	0.736	0.425–1.831
Acute liver failure	9	7	0.631	0.289–2.125
Thrombosis	11	6	0.230	0.200–1.489
Secondary objectives				
Mortality (n)	27	16	0.093	0.309–1.100
Length of stay (days) <sup>b</sup>	3.89 (2.96–4.81)	2.98 (2.33–3.63)	0.025	
Duration of mechanical ventilation (h) <sup>b</sup>	14.0 (5.6–22.4)	11.0 (7.1–14.9)	0.028	

Comparison of primary and secondary outcomes between control and filter group

ARDS Acute respiratory distress syndrome, SIRS systemic inflammatory response syndrome

<sup>a</sup> P values were calculated using Pearson's Chi-Square test, Fisher's exact test or log-rank test as indicated

<sup>b</sup> Data are presented as the median with the range given in parenthesis

# Filtres

Gradwohl-Matis *et al. Ann. Intensive Care* (2015) 5:36  
DOI 10.1186/s13613-015-0080-x



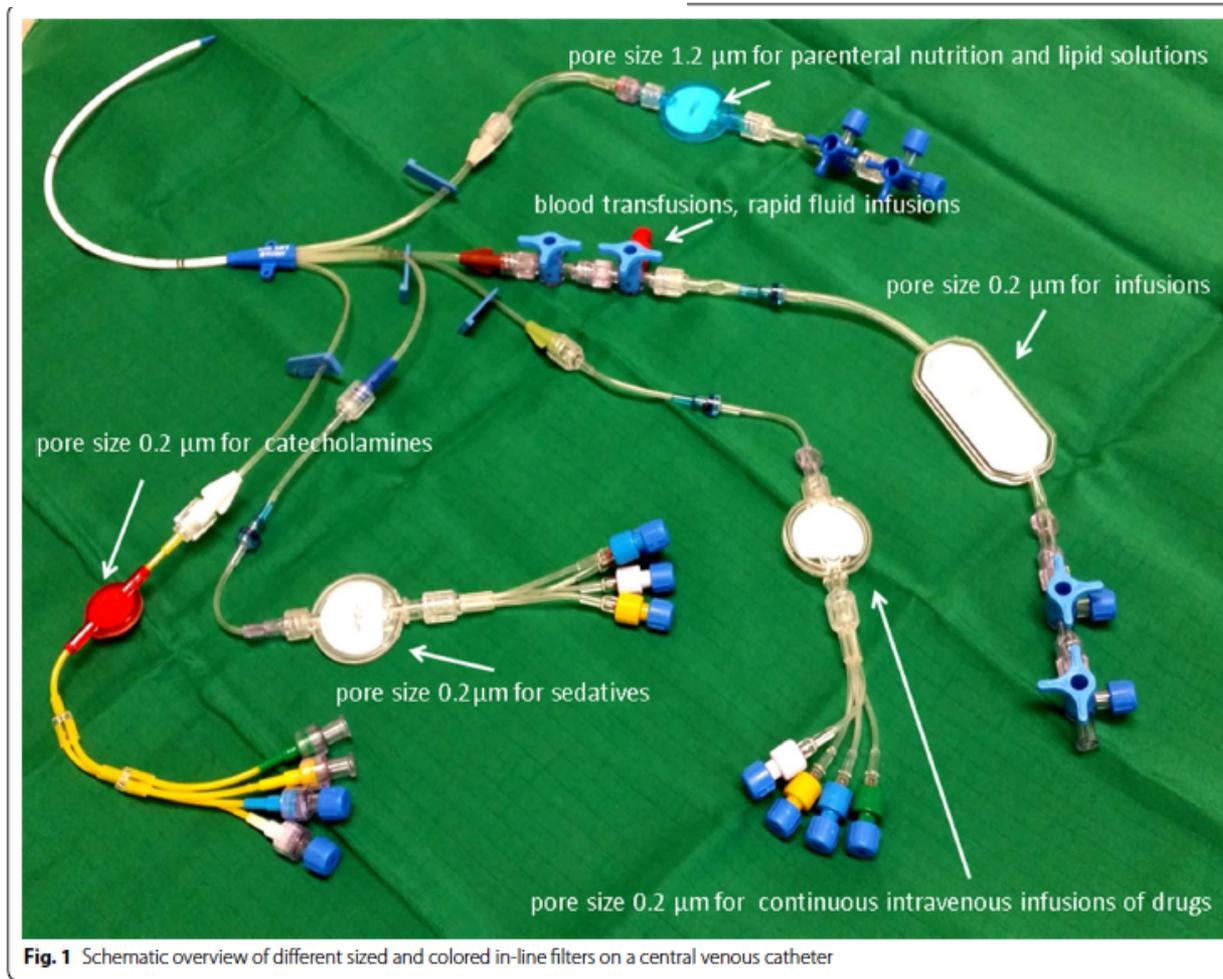
## Influence of in-line microfilters on systemic inflammation in adult critically ill patients: a prospective, randomized, controlled open-label trial

Ilse Gradwohl-Matis<sup>1</sup>, Andreas Brunauer<sup>1</sup>, Daniel Dankl<sup>1</sup>, Elisabeth Wirthel<sup>1</sup>, Ingeborg Meburger<sup>1</sup>, Angela Bayer<sup>1</sup>, Michaela Mandl<sup>2</sup>, Martin W. Dünser<sup>1\*</sup> and Wilhelm Grandner<sup>3</sup>

- Etude prospective randomisée monocentrique

# Filtres

Gradwohl-Matis et al. *Ann. Intensive Care* (2015) 5:36  
DOI 10.1186/s13613-015-0080-x



# Filtres

Gradwohl-Matis *et al. Ann. Intensive Care* (2015) 5:36

DOI 10.1186/s13613-015-0080-x

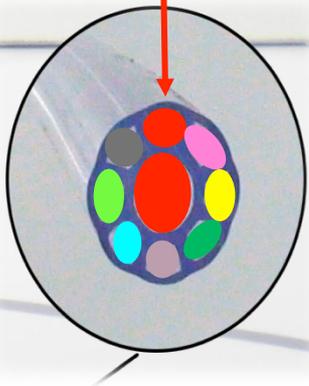
## Conclusions

In conclusion, the use of in-line microfilters failed to modulate systemic inflammation and clinical outcome parameters in adult critically ill patients.

# Une autre approche



HF  
line



# Evaluation de l'Edelvaiss-Multiline (1)

## **The Impact of Multilumen Infusion Devices on the Occurrence of Known Physical Drug Incompatibility: A Controlled In Vitro Study**

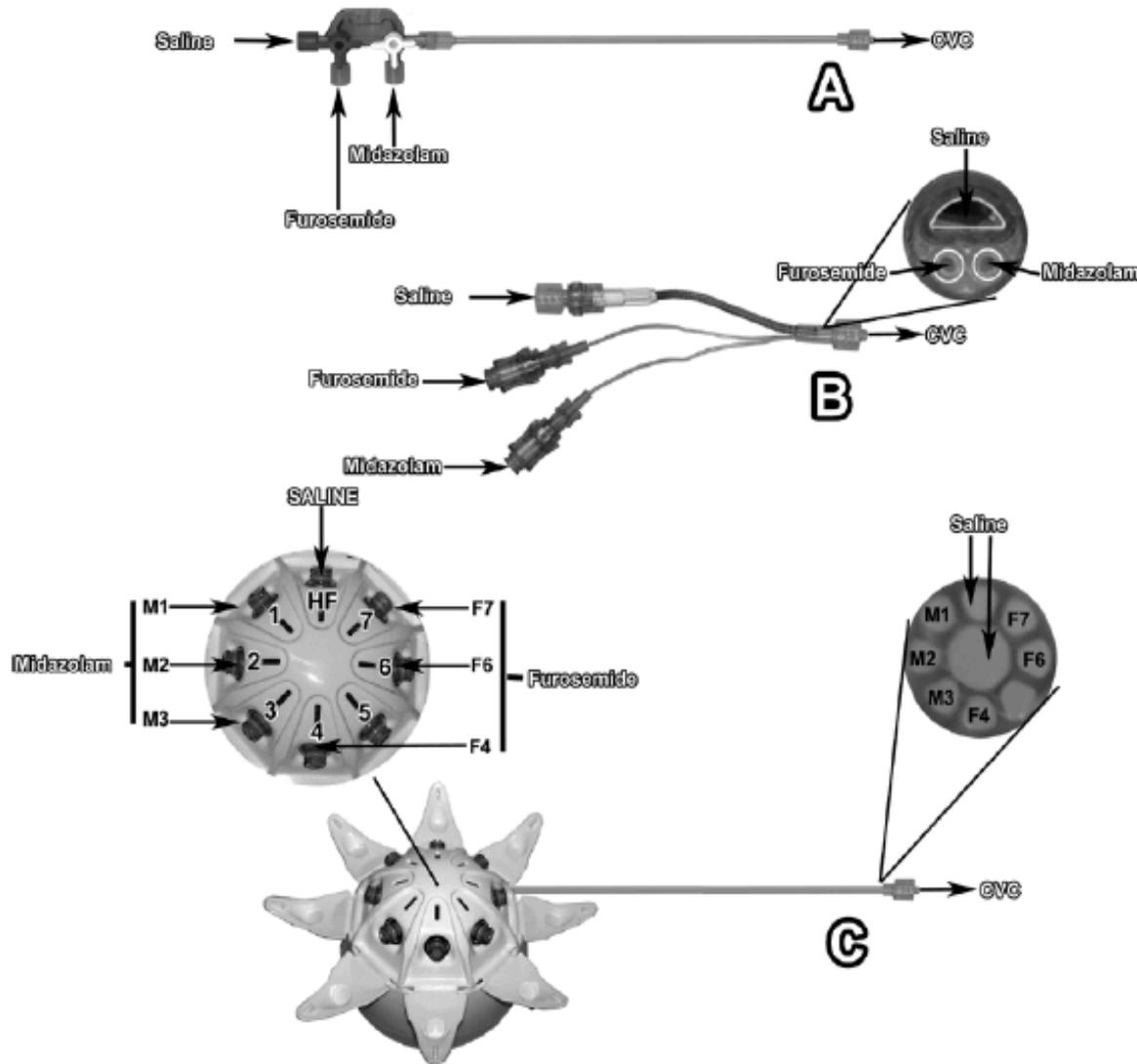
Aurélie Foinard, MSc,\* Bertrand Décaudin, PhD\*† Christine Barthélémy, PhD,\*  
Bertrand Debaene, PhD‡, and Pascal Odou, PhD\*†

Anesth Analg 2013;116:101-6

# Objectifs de l'étude

- Evaluer l'**impact** de différentes modalités de perfusion sur la formation d'incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses
- Déterminer si un montage de perfusion permettrait de perfuser simultanément plusieurs médicaments incompatibles entre eux
  - Conjointement à solution d'hydratation
  - Même voie cathéter veineux central
- Critère
  - Débit d'hydratation associé à la perfusion des médicaments incompatibles (modèle furosemide – midazolam)
  - Objectif : débit d'hydratation **le plus bas** possible

# Dispositifs comparés



**Figure 1.** Schematic representation of infusion device used for the infusion of saline, furosemide, and midazolam. A, Standard set. B, Three-lumen infusion access device (VSET+M). C, Nine-lumen infusion access device (Edelvaiss-Multiline). The 3 infusion access combinations studied are presented in the figure. CVC = central venous catheter; HF = high flow; F = furosemide; M = midazolam.

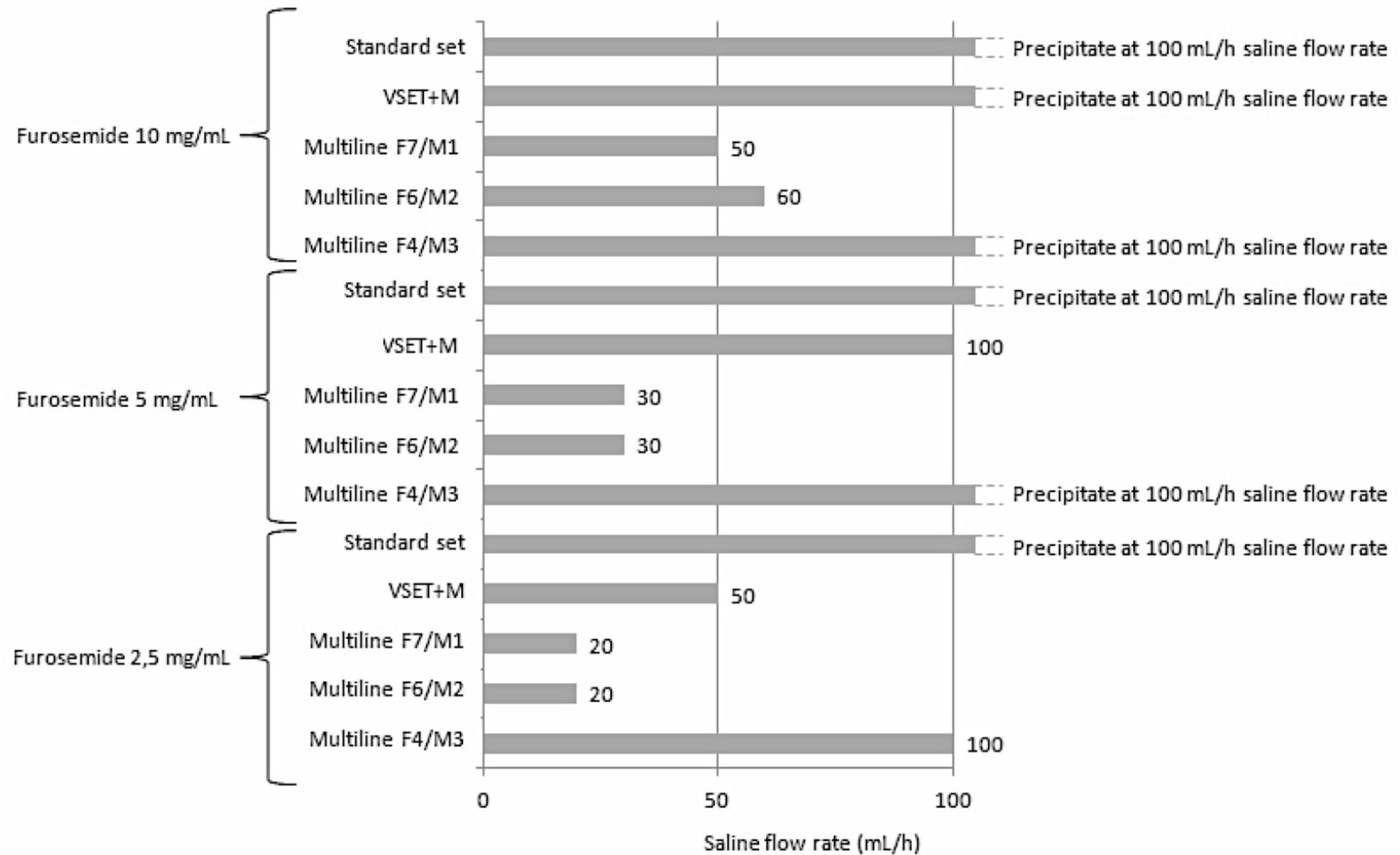
# Résultats

**Table 1 Lowest Saline Infusion Rate Value (mL/h) and pH of Mixed Solution at the Egress of the Infusion Device Related to the Infusion Condition to Reveal No Physical Incompatibility in Relation to Furosemide Concentration and Infusion Device**

Furosemide concentration (mg/mL)	Infusion device	Lowest saline infusion rate value from visual inspection and subvisible particle count (mL/h)	pH (median [minimum; maximum]) of mixed solution at the egress of the infusion device related to the lowest saline infusion rate value
10	Standard set	Precipitate at 100 mL/h	5.95 [5.68; 6.07]
	VSET+M	Precipitate at 100 mL/h	5.61 [5.56; 5.70]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	50	5.48 [5.41; 5.71]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	60	5.60 [5.49; 5.72]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	Precipitate at 100 mL/h	5.69 [5.51; 5.72]
5	Standard set	Precipitate at 100 mL/h	5.92 [5.75; 6.02]
	VSET+M	100	5.87 [5.83; 5.91]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	30	5.41 [5.52; 5.35]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	30	5.53 [5.47; 5.59]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	Precipitate at 100 ml/h	5.63 [5.54; 5.69]
2.5	Standard set	Precipitate at 100 mL/h	5.77 [5.65; 5.89]
	VSET+M	50	5.56 [5.51; 5.73]
	Multiline F7/M1 <sup>a</sup>	20	5.37 [5.32; 5.83]
	Multiline F6/M2 <sup>a</sup>	20	5.52 [5.49; 5.57]
	Multiline F4/M3 <sup>a</sup>	100	5.56 [5.44; 5.72]

<sup>a</sup>F7/M1, F6/M2, and F4/M3: Furosemide/midazolam combinations of infusion access using Edelvaiss-Multiline device: closest to saline port, furosemide on access 7 and midazolam on access 1 (F7/M1); intermediate distance, furosemide on access 6 and midazolam on access 2 (F6/M2); and furthest away from saline port and closest together, furosemide on access 4 and midazolam on access 3 (F4/M3).

# Résultats



# Conclusion

- **2 paramètres à considérer**
  - Débit de la solution d'hydratation
  - Type de dispositif utilisé
- Hypothèse prévention incompatibilités confirmée
  - Intérêt Multiline® → **géométrie innovante**
    - Temps **contact** entre médicaments **limité**/rampe
    - **Avantage** certain en **clinique** au vu des conséquences potentiellement graves des incompatibilités physico-chimiques
      - Obstruction cathéter
      - Perte efficacité médicaments (échec thérapeutique)
      - Formation de dérivés toxiques ...

# Evaluation de l'Edelvaiss-Multiline (2)

Pediatr Blood Cancer

## *In vitro* Analysis of Overall Particulate Contamination Exposure During Multidrug IV Therapy: Impact of Infusion Sets

Maxime Perez, MSc,<sup>1,2</sup> Bertrand Décaudin, PhD,<sup>1,2</sup> Wadih Abou Chahla, MD,<sup>3</sup> Brigitte Nelken, MD,<sup>3</sup> Christine Barthélémy, MD,<sup>1</sup> Gilles Lebuffe, PhD,<sup>1,4</sup> and Pascal Odou, PhD<sup>1,2</sup>

**Background.** Drug incompatibilities, recognizable through precipitate, may have clinical consequences for patients, especially during multidrug IV therapies, where vancomycin and piperacillin are present. Drug concentration and infusion set influence the overall particulate contamination of pediatric infusion protocols. The use of multi-lumen infusion sets could prevent such incompatibilities. Our goal was to define and assess a new way to infuse these drugs during leukemia treatment in children. **Procedures.** This *in vitro* study focused on a pediatric multidrug protocol for patients diagnosed with lymphoblastic leukemia and receiving allogeneic transplantation. Different vancomycin concentrations were tested to infuse incompatible drugs simultaneously without any particle formation (optimized multidrug protocol). A dynamic particle count test was used over 24 hr to evaluate the overall particulate contamination of our

standard and optimized multidrug protocols, using both a standard and a multi-lumen infusion set. **Results.** No visible particles were detected on a decreased vancomycin concentration compared to the standard dose. For the optimized multidrug protocol, the use of a multi-lumen infusion set reduced overall particulate contamination by 68%, compared to the standard infusion set ( $P=0.002$ ). Large-sized particles were significantly reduced when using the multi-lumen infusion set approximately 60% ( $P=0.027$ ) and 90% ( $P=0.009$ ) for particle sizes  $\geq 10\mu\text{m}$  and  $25\mu\text{m}$ , respectively. **Conclusions.** This study demonstrates that a large number of particles can be administered during parenteral multidrug infusion. The choice of drug concentration and/or the type of infusion set may reduce this. Further studies are required to evaluate adverse clinical effects. *Pediatr Blood Cancer* © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** drug incompatibility; particle size; drug contamination/prevention & control; drug infusion systems; particulate matter; allografts

# Objectifs de l'étude

- Evaluer le **niveau de contamination particulaire** du protocole thérapeutique
- **Optimiser le montage de perfusion** du service
  - Nouveau dispositif de perfusion

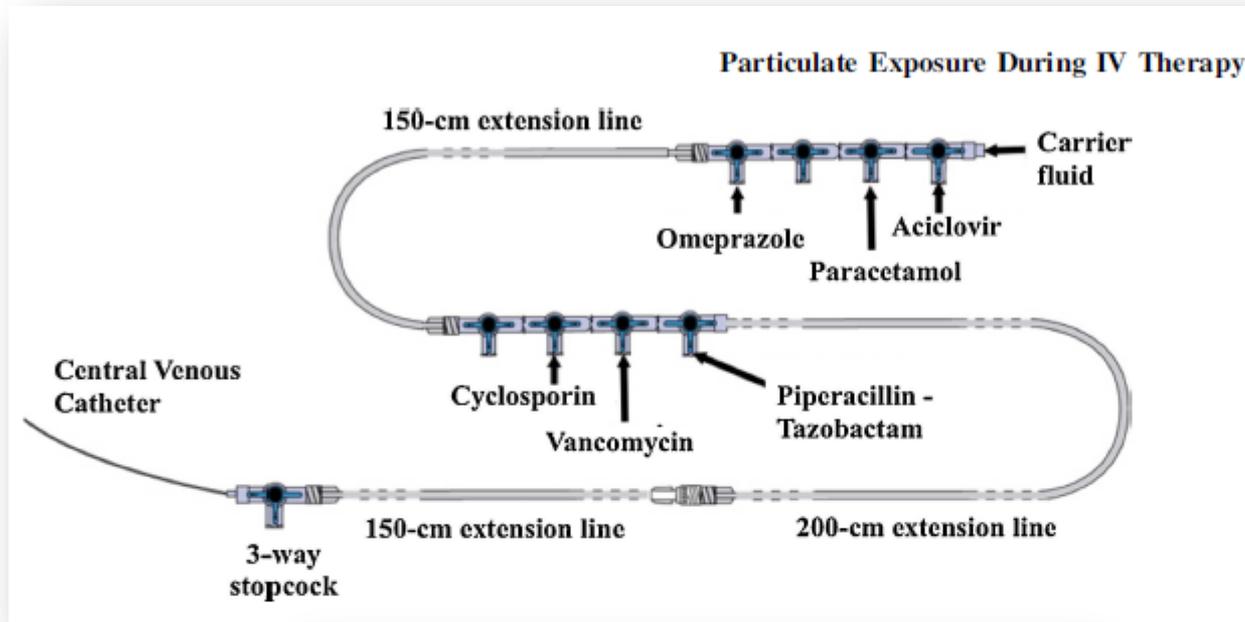


44

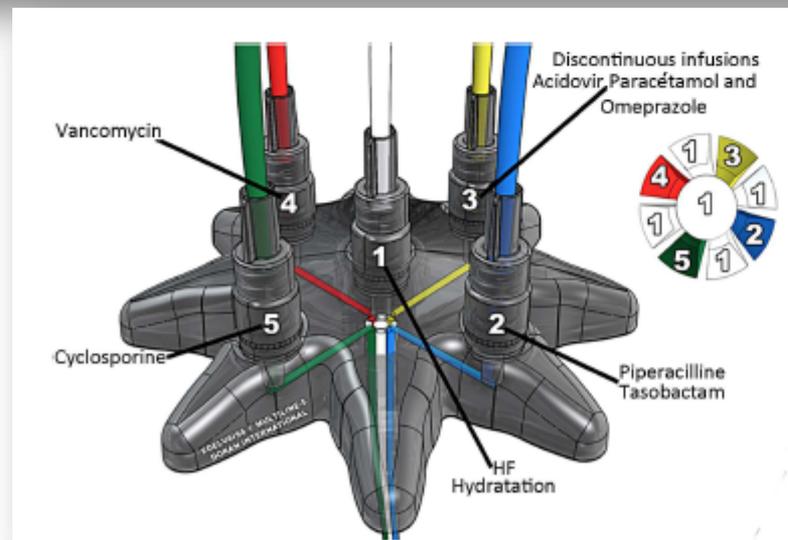
# Matériels et méthode

- Reproduction du protocole de prise en charge du service
  - Vancomycine, oméprazole, pipéracilline/tazobactam, ciclosporine, paracétamol, aciclovir
- Evaluation de l'impact de la concentration de la vancomycine sur la génération de particules
  - De 42 à 4 mg/mL
  - Mesure du pH, comptage particulaire selon la PE
- Evaluation de l'impact de la ligne de perfusion
  - 2 montages de perfusion
  - Analyse par QicPic (Sympatech Inc)

# Dispositifs comparés



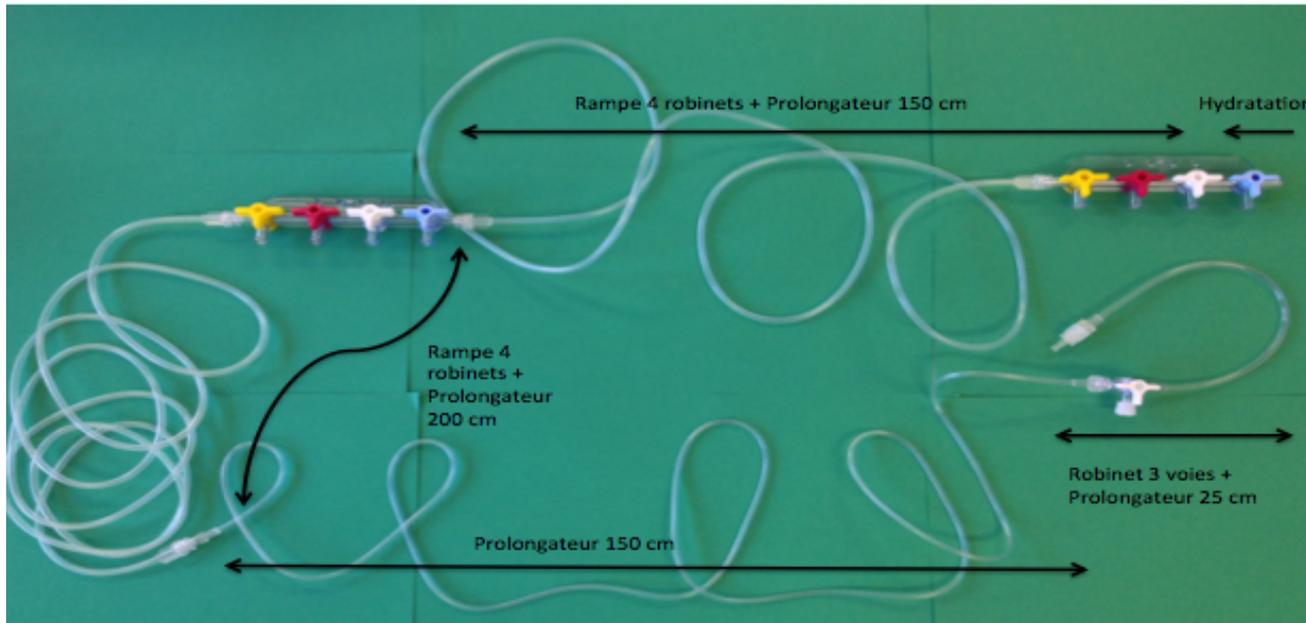
Montage utilisé dans le service d'oncologie pédiatrique



Montage optimisé:  
Edelvaiss Multiline  
ML5, Doran  
International

46

# Dispositifs comparés

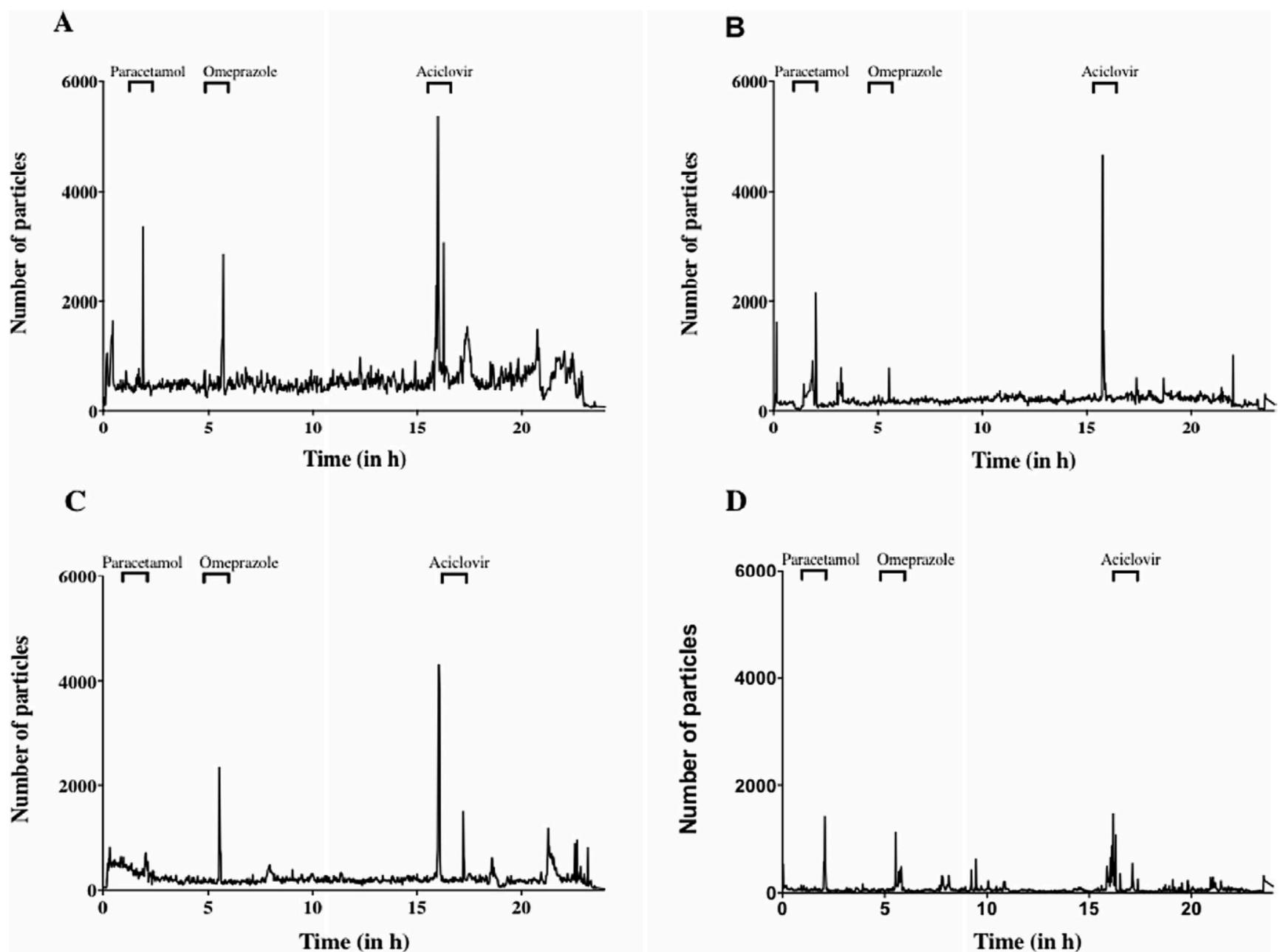


Montage utilisé dans le service d'oncologie pédiatrique

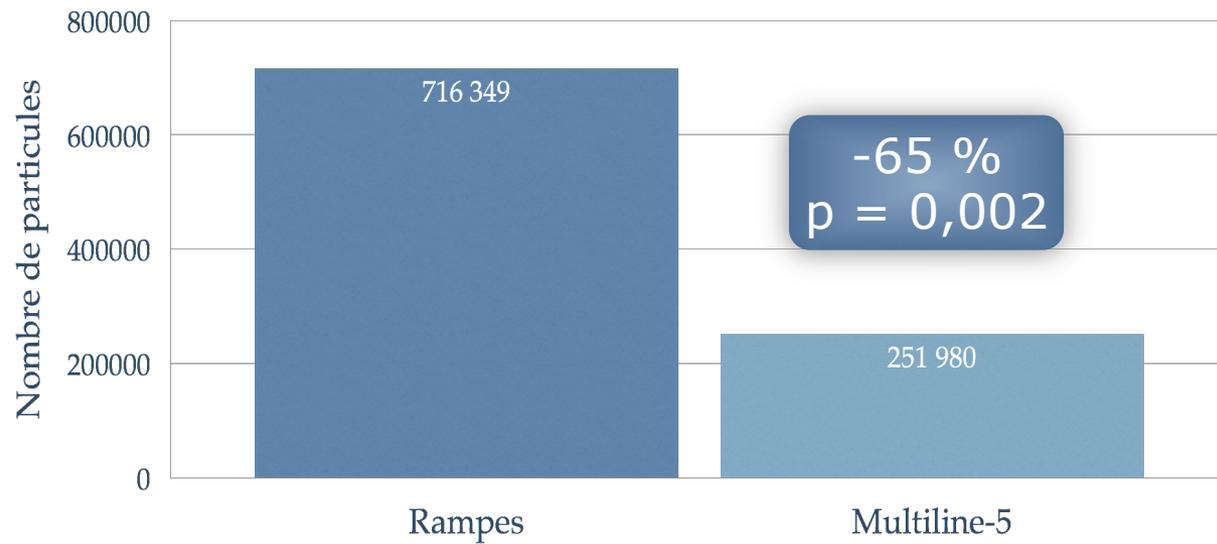


Montage optimisé:  
Edelvaiss Multiline  
ML5, Doran  
International

47



**Fig. 3.** Trend in particulate contamination over time. Discontinuous administrations of drugs are represented on each graph for (A) standard multidrug protocol — standard infusion set, (B) standard multidrug protocol – multi-lumen infusion set, (C) optimized multidrug protocol — standard infusion set, and (D) optimized multidrug protocol — multi-lumen infusion set.



# Résultats

**TABLE II. Number of Particles During the HSCT Pediatric Infusion Protocol Over a 24-Hour Period. Data Are Presented as the Median With the Range Given Between Square Brackets**

	Standard infusion set	Multi-lumen infusion set	P-value
Standard HSCT protocol			
Total number	389,696 [208,479; 432,670]	252,786 [87,966; 322,456]	0.053
Particle sizes $\geq 10 \mu\text{m}$	32,214 [18,744; 46,240]	6,457 [5,619; 8,678]	0.001
Particle sizes $\geq 25 \mu\text{m}$	3,487 [2,202; 6,927]	658 [308; 846]	0.002
Optimized HSCT protocol			
Total number	709,152 [475,580; 947,012]	225,928 [111,778; 409,256]	0.002
Particle sizes $\geq 10 \mu\text{m}$	11,653 [6,659; 26,759]	4,688 [3,308; 5,685]	0.027
Particle sizes $\geq 25 \mu\text{m}$	343 [104; 678]	37 [13; 50]	0.009

P-values were calculated by Student's *t*-test (two-tailed test). All normality data distribution have been previously analyzed by Shapiro–Wilk test ( $P > 0.05$ ).

# Conclusion

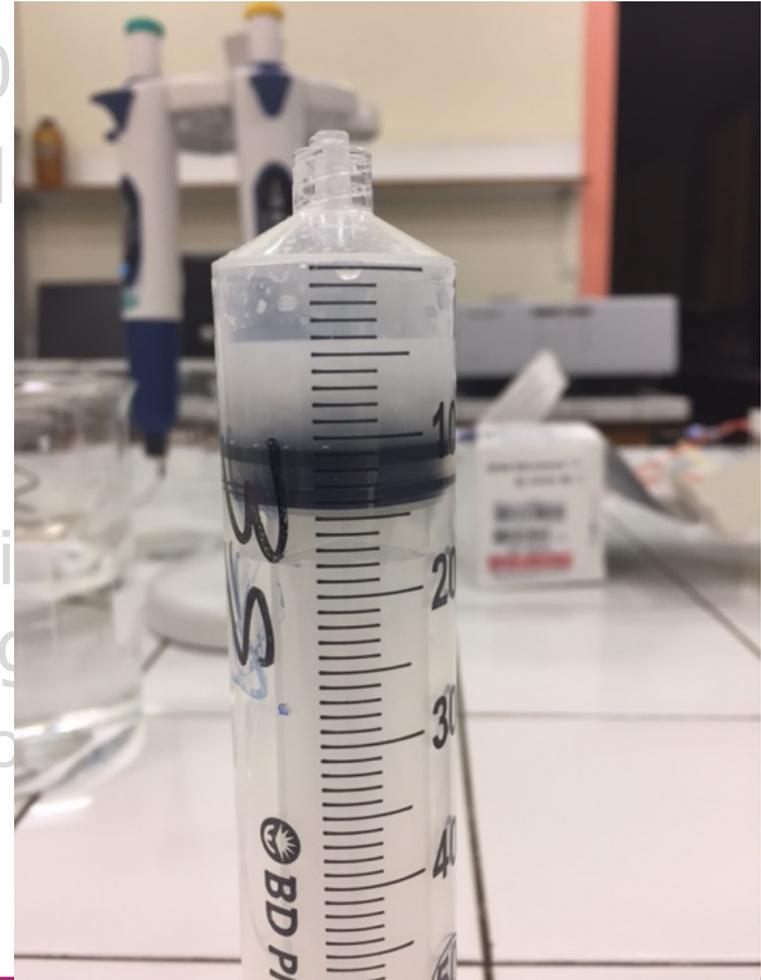
- Existence de nombreuses particules sub-visibles dans une ligne de perfusion complexe
- Design de la ligne primordiale pour limiter les incompatibilités
- Prévention/minimisation de la génération de particules par l'utilisation d'un dispositif multilumières

# Problématique de la vancomycine

- Données de stabilité à 10mg/mL
- Evolution des pratiques de prescription
  - 2g dilués dans Vf de 50mL
  - 4g dilués dans Vf de 50mL
  - 6g dilués dans Vf de 50mL
- Question posée: ces pratiques répondent-elles aux exigences en vigueur?
  - Notions de stabilité physico-chimique, charge particulaire, stérilité

# Problématique de la vancomycine

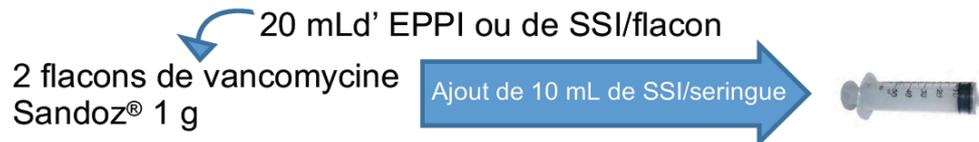
- Données de stabilité à 10
- Evolution des pratiques d



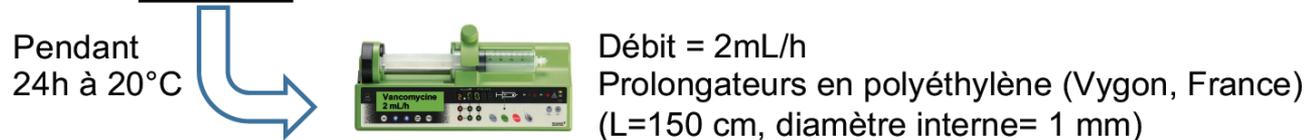
# Etude de perfusion de vancomycine sur 24h à 40 mg/mL

## Matériels et méthodes

### Fabrication de solutions de vancomycine à 40 mg/mL



### Perfusion



### Dosage : chromatographie liquide avec une détection UV<sup>(2)</sup>



- Par une méthode indicatrice de stabilité après dégradation forcée <sup>(3)</sup>
- Les résultats sont exprimés en :
- % de la C mesurée aux différents temps / C initiale ( $C_0$ )
  - Les solutions sont considérées comme stables si C reste > à 90%  $C_0$
  - Quantité cumulée sur les 24h (dose totale administrée au patient)
- comparaison par un test de Mann-Whitney (MW) ( $p=0,05$ )

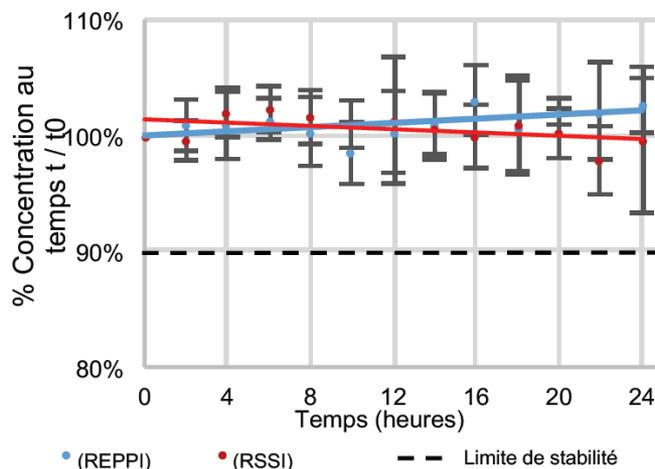
### Test microbiologique, mesure du pH et de l'osmolalité

La stabilité microbiologique est vérifiée selon la monographie 2.6.1 (Pharmacopée Européenne) à  $t_0$  et  $t_{24h}$ . Le pH et l'osmolalité des solutions ( $n=3$ ) sont mesurés à  $t_0$  et  $t_{24h}$ . Les pH sont comparés par un test de MW ( $p=0,05$ ).

# Etude de perfusion de vancomycine sur 24h à 40 mg/mL

## Résultats

### Dosage de la vancomycine



**Figure :** Profil de stabilité des solutions de vancomycine REPPI et RSSI au cours de la perfusion

### Test microbiologique, mesure du pH et de l'osmolalité

Les échantillons sont stables microbiologiquement. Les pH ne sont pas significativement différents. Les solutions REPPI sont hypo-osmolaires. Les solutions RSSI sont légèrement hyper-osmolaires mais utilisables par voie intraveineuse (tableau).

	(REPPI)		(RSSI)	
	t0	t24h	t0	t24h
pH	3,46±0,01	3,53±0,02	3,43±0,03	3,58±0,01
Osmolalité mOsmol/L	92±2	91±1	326±2	327±1

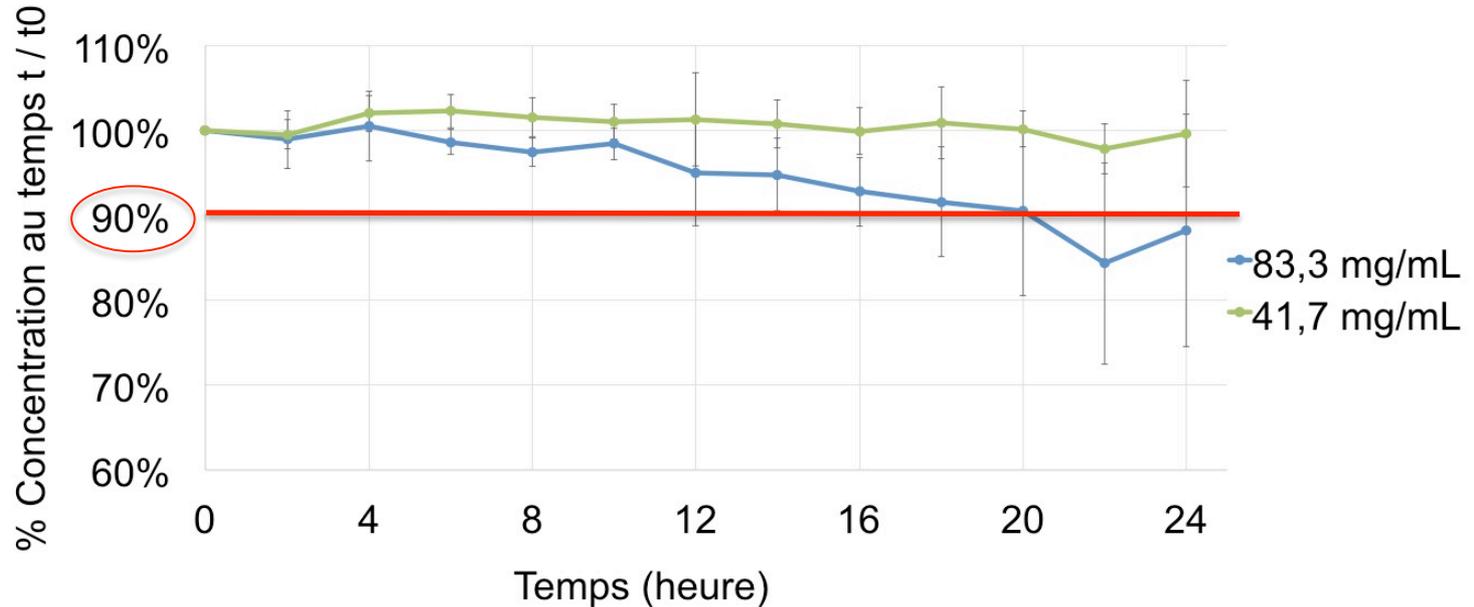
**Tableau :** Mesures du pH et de l'osmolalité des solutions REPPI et RSSI

Pour une cible à 1,92 g, les quantités cumulées à 24 h sont de  $1,70 \pm 0,04$  g (REPPI) et  $1,71 \pm 0,04$  g (RSSI)  $\Rightarrow$  pas de différence significative

Le différentiel est de  $11 \pm 2\%$ . Il est observable dès le début de la perfusion et provient soit de la :

- reconstitution de la vancomycine lyophilisée
- teneur initiale de la vancomycine dans la spécialité

# Etude de perfusion de vancomycine sur 24h à 41 et 82 mg/mL



	Nombre de particules > 10 $\mu\text{m}$	Nombre de particules > 25 $\mu\text{m}$
82 mg/mL	<b>12347 <math>\pm</math> 137</b>	21 $\pm$ 18
41 mg/mL	4708 $\pm$ 143	21 $\pm$ 9

# Conclusion

- Pratiques de services de soins non validées
- Impact du choix du solvant de reconstitution
- Problématique de la charge particulière dès reconstitution des lyophilisats
- Les études de stabilité soulèvent de nombreuses questions...

# Synthèse globale

- Bien choisir ses dispositifs
  - Bien définir ses besoins
- Se former
  - Connaître les interactions
  - Connaître les médicaments incompatibles



# En pratique

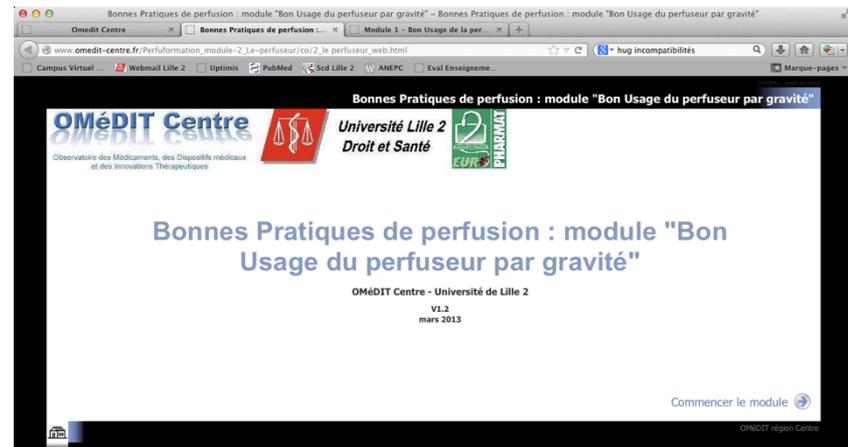
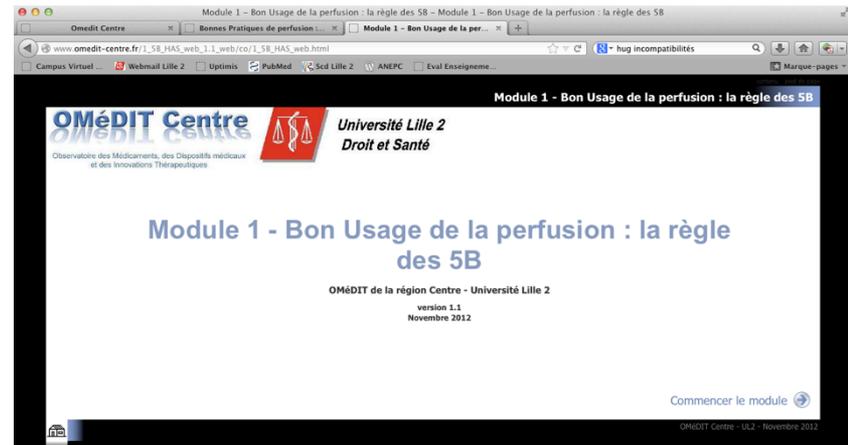
- Retirer le PVC des DM de perfusion
  - Privilégier le PE pour la qualité du débit et limiter les interactions Contenu-contenant
- Vérifier la stabilité des médicaments aux concentrations utilisées
  - Vérifier la nature des diluants de médicaments
  - Revoir les modalités de préparation des médicaments
- Harmoniser les pratiques et les montages
  - Revoir la géométrie de la ligne de perfusion
  - Dédier des voies aux médicaments « à risque »

# Recommandations pour minimiser les erreurs médicamenteuses en perfusion

- Une formation continue pluriprofessionnelle des professionnels de ces secteurs à la gestion des risques et à la **bonne utilisation des dispositifs d'administration** est organisée. Elle doit porter notamment sur **la prévention des erreurs de préparation, reconstitution, et des erreurs d'administration** en anesthésie réanimation. Une formation utilisant les **outils de la simulation en santé** doit être privilégiée.

# Importance de la formation

- Outils d'autoformation en ligne
  - Site de l'Omedit Centre
    - <http://www.omedit-centre.fr/index.html>
- Disponibles sur Smartphone et Tablette
  - <http://pharmacie.univ-lille2.fr/enseignement-en-ligne/cours-sur-mobile.html>



# Des modules à notre service

## Résultats pour 'Bonnes pratiques de perfusion'

[\[Retour au plan de la rubrique\]](#)

### Chambre à cathéter implantable (CCI ou "PAC")

OMÉDIT Centre-Val de Loire 01/09/2014

mots clés: sécurisation, chambre implantable, PAC

**Module de e-learning**

### Perfusion et précision du débit

OMÉDIT Centre-Val de Loire 21/08/2013

mots clés: sécurisation, perfuseur, débit, pompe, pousse-seringue, tubulure, formation

**Module de e-learning**

### Perfusion et respect de la règle des 5 B

OMÉDIT Centre-Val de Loire 01/09/2014

mots clés: sécurisation, forme injectable, administration, perfusion, formation

**Module de e-learning**

### Perfusion et valves uni- et bi- directionnelles

OMÉDIT Centre-Val de Loire 07/04/2015

mots clés: sécurisation, perfusion, montage, formation, iatrogénie

**Module de e-learning**

### Perfusion par gravité : recommandations de bon usage du perfuseur

OMÉDIT Centre-Val de Loire 22/03/2013

mots clés: sécurisation, perfuseur, purge, méthode, débit, formation

**Module de e-learning**

### Perfusion par pompe PCA, analgésie contrôlée par le patient

OMÉDIT Centre-Val de Loire 04/12/2013

mots clés: sécurisation, PCA, analgésie, pompe, perfusion, formation

**Module de e-learning**

### PICC line : bon usage du cathéter central à insertion périphérique

OMÉDIT Centre-Val de Loire 20/04/2015

mots clés: cathéter central, sécurisation, PICC line, formation

**Module de e-learning**

# Bibliographie récente



Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation



**Socle de connaissances sur la perfusion  
en anesthésie réanimation**

Travail collectif validé le 11 janvier 2016

Mis en ligne en octobre 2016



Page 1

## Review

### Criteria for choosing an intravenous infusion line intended for multidrug infusion in anaesthesia and intensive care units

Aurélie Maiguy-Foinard<sup>a,b</sup>, Stéphanie Genay<sup>a</sup>, Damien Lannoy<sup>a,b</sup>, Christine Barthélémy<sup>a</sup>, Gilles Lebuffe<sup>a,c</sup>, Bertrand Debaene<sup>d</sup>, Pascal Odou<sup>a,b</sup>, Bertrand Décaudin<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> University Lille, EA 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, 59000 Lille, France

<sup>b</sup> CHU Lille, Institut de Pharmacie, 59000 Lille, France

<sup>c</sup> CHU Lille, Pôle d'Anesthésie Réanimation, 59000 Lille, France

<sup>d</sup> Department of Anaesthesia and Intensive Care, University Hospital of Poitiers, Poitiers, France

■ NARRATIVE REVIEW ARTICLE

### Drug Infusion Systems: Technologies, Performance, and Pitfalls

Uoo R. Kim, MD,\* Robert A. Peterfreund, MD, PhD,† and Mark A. Lovich, MD, PhD\*

This review aims to broadly describe drug infusion technologies and raise subtle but important issues arising from infusion therapy that can potentially lead to patient instability and morbidity. Advantages and disadvantages of gravity-dependent drug infusion are described and compared with electromechanical approaches for precise control of medication infusion, including large-volume peristaltic and syringe pumps. This review discusses how drugs and inert carriers interact within infusion systems and outlines several complexities and potential sources of drug error. Major topics are (1) the importance of the infusion system dead volume; (2) the quantities of coadministered fluid and the concept of microinfusion; and (3) future directions for drug infusion. The infusion system dead volume resides between the point where drug and inert carrier streams meet and the patient's blood. The dead volume is an often forgotten reservoir of drugs, especially when infusion flows slow or stop. Even with medications and carriers flowing, some mass of drug always resides within the dead volume. This reservoir of drug can be accidentally delivered into patients. When dose rate is changed, there can be a significant lag between intended and actual drug delivery. When a drug infusion is discontinued, drug delivery continues until the dead volume is fully cleared of residual drug by the carrier. When multiple drug infusions flow together, a change in any drug flow rate transiently affects the rate of delivery of all the others. For all of these reasons, the use of drug infusion systems with smaller dead volumes may be advantageous.

For critically ill patients requiring multiple infusions, the obligate amount of administered fluid can contribute to volume overload. Recognition of the risk of overload has given rise to micro-infusion strategies wherein drug solutions are highly concentrated and infused at low rates. However, potential risks associated with the dead volume may be magnified with microinfusion. All of these potential sources for adverse events relating to the infusion system dead volume illustrate the need for continuing education of clinical personnel in the complexities of drug delivery by infusion.

This review concludes with an outline of future technologies for managing drug delivery by continuous infusion. Automated systems based on physiologic signals and smart systems based on physical principles and an understanding of dead volume may mitigate against adverse patient events and clinical errors in the complex process of drug delivery by infusion. (Anesth Analg 2017;XXX:00-00)

