

Wir danken dem Verlag Elsevier GmbH München für die Erteilung der Nachdruckgenehmigung für den nachfolgenden Artikel aus der Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. ZEFQ 2013; 107:352-355.

CIRS-AINS Spezial: Partikelkontamination nach dem Aufziehen von Arzneimitteln – Ein relevantes, aber lösbares Problem

Fremdkörper in intravenös zu verabreichenden Medikamenten stellen ein potentiell und im täglichen Umgang mit Arzneimitteln meist vernachlässigtes Risiko dar. Bei diesen Fremdkörpern kann es sich zum Beispiel um Verunreinigungen der Produktion oder Verpackung, Eintragungen aus Glas oder Ausstattungen aus Gummiverschlussstopfen handeln. Im September 2011 gab das Krankenhaus-CIRS-Netz Deutschland einen Alert heraus, nachdem im Netzwerk CIRSmedical.de mehrfach über Gummistanzen in Infusionslösungen berichtet wurde. Der Fachbeirat von CIRSmedical.de veröffentlichte zusammen mit dieser Meldung einen ausführlichen Fachkommentar, in dem auf die begünstigenden Faktoren zur Entstehung von Gummistanzen und mögliche Vermeidungsstrategien eingegangen wurde. [1] Aufgrund einer Häufung von Meldungen über Verunreinigungen mit Partikeln im CIRS-AINS - dem bundesweiten Ereignis-Meldesystem für sicherheitsrelevante Ereignisse in der Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie - wurde eine erneute Analyse aller Fälle (Fallnr. 1553, 1572, 1577, 2558, 2781, 10158, 31078, 31080, 31844, 36339) und Literaturrecherche durchgeführt. Die Problematik der Kontamination mit Glas- oder Gummipartikeln wird seit langem in der Literatur beschrieben. Eine umfassende Analyse der bisher bekannten Ursachen sowie eine kritische Betrachtung der empfohlenen Vermeidungsstrategien sind bisher jedoch noch nicht erfolgt. Unser Ziel war es daher, die verschiedenen Erkenntnisse zusammen zu führen, Handlungsempfehlungen zu erstellen und so zu einer nachhaltigen Verbesserung der Patientensicherheit beitragen zu können.

Verunreinigungen mit Gummipartikeln

In den vergangenen Jahrzehnten sind mehrere Artikel [2–6] veröffentlicht worden, die sich zu möglichen

Entstehungsmechanismen der Gummistanzpartikel und zu Präventivmaßnahmen äußern. Als begünstigende Faktoren wurden darin angeführt:

- Nadelart (scharf/stumpf) und -größe
- Gummibeschaffenheit
- Elastizität/Temperatur der Gummimembran
- Stichtechnik

Da diese Zusammenhänge von anderen Autoren verneint wurden [7], besteht über die genaue Ursache der Ausstattungen weiterhin Uneinigkeit. Insbesondere die Sicherheit durch Verwendung von stumpfen Aufziehkanülen wird wiederholt in Frage gestellt. So wird in einer Kasuistik davon berichtet, dass es bei einem 16 Monate alten Kleinkind zu einer Beinahe-Embolisation durch eine Gummistanze kam, welche nach initial unauffälligem Narkoseverlauf während einer Bolusgabe aus der Spritze durch die Perfusorleitung in das distale Ende des 24G Venenverweilkatheters gespült wurde. [5] Aufgrund eines vollständigen Verschlusses des Lumens kam es zu einem Druckalarm am Perfusor. Zum Aufziehen des Medikaments wurde in diesem Fall eine stumpfe Aufziehkanüle verwendet.

Um herauszufinden, in wie weit die Industrie sich der Problematik bewusst ist und ob Gummiverschlüsse bestimmter Hersteller besonders anfällig für Ausstattungen sind, wurden über das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) sechs Pharmahersteller kontaktiert die Propofol und/oder Remifentanyl in mit Gummistopfen verschlossenen Ampullen anbieten und um eine Stellungnahme zu folgenden Fragen gebeten:

- Welche Gummimischungen/Gummisorten von welchem Lieferanten verwenden Sie?
- Ist Ihnen ein Zusammenhang zwischen unterschiedlicher Gummibeschaffenheit und der Entstehung von Stenzen bekannt?

PATIENTENSICHERHEIT

- Wie viele und welche Lieferanten verkaufen die Gummimischungen für die Membranen der Durchstechampullen?

Da eine gängige klinische Praxis darin besteht, Propofol über einen Bakterienfilter aufzuziehen, dies gemäß Fachinformation jedoch nicht erfolgen darf, wurde des Weiteren gefragt:

- Warum ist die Verwendung eines Bakterienfilters gemäß Herstellerangaben beim Aufziehen von Propofol in eine Spritze nicht erlaubt?
- Was ist die kleinste Filtergröße, mit der Propofol eventuell aufgezo-gen werden dürfte?

Vermutete Ursachen zur Partikelentstehung

Die Antworten der Pharmahersteller erbrachten keinen Hinweis auf gemeinsame Ausgangsbedingungen (z. B. Verwendete Gummimischung, Elastizität des Gummis, Lieferant etc.), die einen Ansatz für weitere Untersuchungen geboten hätten. Alle Hersteller verwenden Stopfen, die gemäß Europäischem Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) getestet wurden. Das Europäische Arzneibuch beinhaltet einen Abschnitt, der die Prüfung von „Gummistopfen für Behältnisse zur Aufnahme wässriger Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, von Pulvern und von gefriergetrockneten Pulvern“ [8] definiert. Hierbei werden zwölf Gummistopfen jeweils vier Mal an unterschiedlichen Stellen mit Kanülen (0,8 mm Außendurchmesser) durchstochen. Bedingung für die Zulassung der Gummistopfen ist: Bei den 48 Durchstechungen dürfen nur fünf mit dem bloßen Auge sichtbare Ausstattungen (>50 µm) entstehen.

Elastizität der Gummimembran

Einzelne Autoren vermuten, dass die Elastizität der Gummimembran

einen Einfluss auf die Entstehung von Gummipartikel haben könnte. Die Elastizität ist allerdings kein Prüfungskriterium im Europäischen Arzneibuch. Zudem gilt zu beachten, dass mehrere Variablen denkbar sind, die im Laufe des Produktions- und Vertriebsprozesses auf die Elastizität des Gummistopfens und somit dessen Neigung zur Partikelbildung Einfluss nehmen können. Zum Beispiel

- Alterungseffekte aufgrund des Zeitraumes zwischen Produktion, Einsetzen in die Ampulle und Anstechen
- Lagerungs- und Transportbedingungen etc.

Ein Umstieg auf einen anderen Hersteller mit vermeintlich weicheren Gummistopfen, wie von Autoren empfohlen, würde somit keine wirkungsvolle Schutzmaßnahme gegen Ausstanzungen darstellen.

Nadelgröße

Dem im Europäischen Arzneibuch genannten Prüfverfahren mit einer dünnen, 0,8 mm messenden Kanüle steht die klinische Realität gegenüber, in der Perfusorspritzen mit einer 14G Aufziehkanüle (2,1 mm Außendurchmesser) versehen sind. Auf die Ausstanzbeständigkeit bei diesem 2,6-fach größeren Kanüledurchmesser werden die Gummimembranen jedoch nicht getestet. Das Prüfverfahren spiegelt daher nicht die gängige Aufziehpraxis wider. In einer der Stellungnahmen auf unsere o. g. Fragen heißt es: „...die wesentliche Ursache [für die Entstehung von Stanzungen; Anm. d. Verf.] liegt zum einen in der Verwendung von Injektions- oder Perfusorspritzen mit einem zu großen Nadellumen und zum anderen an dem zu schnellen Durchstoßen der Gummimembran.“ Bezogen auf die Höhe der Auftretenswahrscheinlichkeit der Stanzungen könnte diese Einschätzung zutreffen. Es gilt jedoch einzuwenden, dass in dem Prüfverfahren nach Europäischem Arzneibuch auch bei dünneren Kanülen bis zu maximal fünf Stanzungen entstehen dürfen und der Gummistopfen die Prüfung dennoch bestanden hätte. Zudem entstehen mit kleiner werdendem Kanüledurchmesser auch kleinere Partikel, die

noch schwieriger mit dem bloßen Auge zu entdecken sind und noch leichter parenteral verabreicht werden können. Die Benutzung dünner bzw. sehr dünner Nadeln bietet somit keinen wirkungsvollen Schutz und ist zudem aufgrund der geringen Durchflussrate beim Aufziehen großer Volumina im täglichen Gebrauch nicht praktikabel.

Stichtechnik

Neben der Kanülengröße wird, wie bereits in anderen Veröffentlichungen und in Stellungnahmen einiger Pharmaunternehmen angeführt, auch die Stichtechnik in Zusammenhang mit der Entstehung von Stanzpartikeln gebracht. So findet sich seit vielen Jahrzehnten die Empfehlung, die Nadel mit der Öffnung vom Stopfen weg in einem 45-60° Winkel aufzusetzen, unter leichtem Druck durch die Membran zu stechen und den Einstichwinkel langsam bis auf 90° zu erhöhen [4]. Die Überlegenheit dieser Technik im Hinblick auf eine seltenere Entstehung von Partikeln ist jedoch nicht wissenschaftlich evaluiert worden. Das Europäische Arzneibuch fordert, trotz detaillierter Beschreibung des Prüfungsvorgangs, keine besondere Stichtechnik.

In einer kürzlich publizierten Studie wurde Prednisolonacetat (insgesamt 200 Ampullen) aus mehreren Medikamentenchargen über eine scharfe 18G (1,2 mm Außendurchmesser) Kanüle nach der oben beschriebenen Stichtechnik aufgezogen. [6] In 10,5% des Aspirats fanden sich Stanzungen. Da Prednisolonacetat von den Autoren der Studie normalerweise im Rahmen einer antiinflammatorischen Therapie epidural appliziert wird, wurden die gefundenen Stanzungen erneut Prednisolonacetat beigemischt und durch eine dünnere 20G Spinalnadel (0,9 mm Außendurchmesser) appliziert. In 4,7% kam es dabei zu einer Ejektion der Stanze aus der Spinalnadel. Da in der Vergangenheit wiederholt Fallberichte publiziert wurden, in denen es nach der epiduralen Gabe von Prednisolonacetat zu Paraplegien kam, ist ein Zusammenhang mit einer Embolie durch Injektion eines Fremdkörpers nicht ausgeschlossen. Ausstanzungen und Verunreinigungen können auch dann entstehen, wenn

- unterschiedliche Medikamentenchargen mit vermutlich qualitativ unterschiedlichen Gummistopfen verwendet,
- Nadeln mit einem mittleren Durchmesser verwendet,
- empfohlene Aufziehtechniken angewandt werden.

Gesundheitliche Schäden durch parenteral verabreichte Mikropartikel

Gesundheitliche Schäden durch parenteral verabreichte Fremdkörper sind unspezifisch und reichen von Gefäßreizungen bis hin zu schweren embolischen Ereignissen. Der Nachweis, dass ein solches Ereignis einzig durch eine Kontamination verursacht wurde, ist schwer zu erbringen. Über die Häufigkeit und die genauen Folgen einer Medikamentenverunreinigung mit unterschiedlichen Mikro- und Makropartikeln kann daher nur spekuliert werden. Die eingangs beschriebene Kasuistik einer Beinahe-Embolisation bei einem Kleinkind lässt jedoch die begründete Vermutung zu, dass das Problem deutlich häufiger auftritt als in Berichts- und Lernsystemen berichtet wird. Die wiederkehrenden Meldungen und Publikationen der vergangenen Jahrzehnte unterstreichen diese Annahme.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine Kontamination mit sehr kleinen Partikeln (2-100 µm), im ischämisch vorgeschädigten Muskel, zu einer signifikanten Abnahme der Durchblutung mittels mechanischer Verlegung der Kapillaren führt [9]. Partikel dieser Größe kommen beispielsweise bei der Verwendung von Glasampullen mit Bruchkopf vor und sind bei jeder Ampullenöffnung mikroskopisch nachweisbar. Somit scheint die Problematik insbesondere bei Krankheitsbildern, die mit einer Störung der Mikrozirkulation vergesellschaftet sind, relevant. Neben Mikrozirkulationsstörungen sind auch Makrozirkulationsstörungen (z.B. Phlebitiden) im Zusammenhang mit Mikropartikeln beschrieben worden. Deren Entstehungsrate konnte mittels einfacher Filtertechnik deutlich reduziert werden. [10] Auch scheinen diese Mikropartikel einen immunmodulatorischen Einfluss



zu haben. [11] In einer 2012 veröffentlichten Studie an 807 Kindern einer pädiatrischen Intensivstation konnte der präventive Effekt von In-line-Filter-Anwendung (Filter im Infusionsweg mit 0,2-1,2 µm Filtergröße), im Hinblick auf die Inzidenz eines SIRS, sowie die Beatmungs- und Aufenthaltsdauer, gezeigt werden. [12] Zudem gab es in der Gruppe mit In-line-Filtern einen positiven, wenn auch nicht signifikanten, Trend bezogen auf die Mortalität. Es ist somit anzunehmen, dass In-line-Filterssysteme nicht nur makrozirkulatorische Störungen (z. B. Embolie, Phlebitis) verhindern, sondern auch die Rate an schweren Komplikationen reduzieren.

Verpackung und Verwendung von Filtern

Medikamente bereits ab Werk in Fertigspritzen anzubieten wäre prinzipiell eine sichere Möglichkeit Kontaminationen durch Partikel kurz vor der Verabreichung zu vermeiden. Diese Verpackungsform wird vor allem für Medikamente gewählt, die in kleinen Volumina verabreicht werden und festen Dosierungsschemata unterliegen (z.B. Antikoagulantia, Hormone, Immunmodulatoren, Vakzine), sowie für Präparate, deren Einsatzgebiet besonderen hygienischen Anforderungen unterliegt (z. B. Einhaltung strenger Asepsis). Letzteres gilt auch für Propofol. Dass sich diese Verpackungsform bisher dennoch nicht flächendeckend durchsetzen konnte, ist sicherlich primär finanziellen Aspekten geschuldet.

Propofol wird von den meisten Herstellern sowohl in 50 ml Glasampullen mit Gummistopfen als auch in 20 ml Glasampullen mit Bruchkopf angeboten. Eine Umstellung von Ampullen mit Gummistopfen auf (größere) Glasampullen mit Bruchkopf, um Gummistanzen zu vermeiden, würde jedoch nicht zu einem Sicherheitsgewinn führen, da größere Glasampullen auch mit einer größeren Anzahl an Glaspartikeln im aufgezogenen Medikament einhergehen. [13–15] Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verwendung von In-line-Filtern und von Filter-Kanülen zu einer signifikanten Reduktion der Kontamination mit Partikeln führt. [13]

Konsequenzen für den Anwender

Eine Fülle von Hinweisen, Fallberichten und Studien belegt den Nutzen von Filtern für das Aufziehen und die intravenöse Applikation von Medikamenten. Problematisch für den Anwender ist in diesem Kontext jedoch die Tatsache, dass Propofol gemäß der aktuellen Herstellerinformationen nicht über einen Bakterienfilter verabreicht werden darf, wobei die maximale Porengröße, die einen Filter als Bakterienfilter definiert, nicht genannt wird. Das Anwenderverbot wird begründet durch

- a) Probleme mit der Gewährleistung der Emulsion:

„Eine Filtration durch einen Bakterien zurückhaltenden Filter ist bei [Propofol; Anm. d. Verf.] nicht zulässig, weil es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion handelt, bei der die Größe der Öltröpfchen fest definiert und durch das Herstellungsverfahren gesichert ist. Das Pressen der Zubereitung durch die sehr engen Poren eines solchen Filters kann zum Zusammenfließen der Tröpfchen führen, womit bei einer Anwendung die Gefahr einer Embolie bestünde.“
- b) Potentielles Verstopfen des Filters:

„[...] dürfen keine Bakterienfilter eingesetzt werden, weil diese eine Porengröße von <0,2 µm besitzen und durch die Emulsion verstopfen könnten.“

Der Hersteller BBraun unterscheidet in seiner Stellungnahme jedoch zwischen Bakterien- und Partikelfiltern:

„Bei den Entnahmehilfen sollte stets ein Partikelfilter entsprechend der zu applizierenden Lösung gewählt werden. Aufgrund der Tropfengröße von Fettemulsionen eignen sich zum Aufziehen von Propofolemulsionen Partikelfilter mit einer Porengröße > 1,2 µm, weil der Tröpfchendurchmesser zwischen 0,2 und 0,8 µm liegt.“

Diese Angaben sind in Einklang mit grundlegenden Arbeiten zur Propofoltröpfchengröße [16]. Die Porengröße von 1,2 µm enthält bereits einen 50%igen Zuschlag auf die größte

gemessene Tröpfchengröße von rund 0,8 µm. Eine Konfluenz der Fetttröpfchen oder ein Verstopfen des Filters sollten dadurch ausgeschlossen sein.

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen belegt eine Patientengefährdung durch Medikamente, die vor der Verabreichung mit Mikro- und Makropartikeln aus der Verpackung verunreinigt wurden. Zur Reduktion der Morbidität und Verbesserung der Patientensicherheit ist die Verwendung von Filtersystemen ein einfaches und effektives Hilfsmittel. In den vergangenen Jahrzehnten wurde wiederholt der Nutzen solcher Filtersysteme belegt, ohne dass diese Erkenntnis sich im klinischen Alltag in relevanter Weise niedergeschlagen hätte. Der Aspekt Patientensicherheit und Reduktion der Morbidität/Mortalität durch konsequente Anwendung von Filtersystemen fand bisher kaum Beachtung. Dabei gilt zu beachten, dass die Filtergröße entsprechend dem aufzuziehenden Medikament gewählt werden muss. Die verwendbare Filtergröße soll daher zukünftig in der Fachinformation mit angegeben werden.

Die Autoren und beteiligten Institutionen empfehlen:

1. Die konsequente Verwendung von Partikelfiltersystemen beim Aufziehen oder Verabreichen von Medikamenten, um Kontaminationen zu vermeiden. Dazu zählen zum Beispiel:
 - Aufziehkanülen mit Filter
 - Entnahmespikes mit Partikelfilter
 - Infusionsbestecke mit Filter.
 Die Filtergröße muss auf das jeweilige Medikament abgestimmt sein.
2. Gemäß der vorliegenden Stellungnahme darf Propofol-®Lipuro von BBraun über Partikelfiltersysteme die größer als 1,2 µm sind, aufgezogen werden.
3. Die Verwendung von Filtersystemen und Nennung der kleinstmöglichen Porengröße muss für jedes parenteral applizierbare Medikament in der Fachinformation genannt werden.

Eine entsprechende Meldung an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Anpassung der Fachinformationen und Beipackzettel wird von den Autoren derzeit vorbereitet.

Werner Günther¹, Christine Hahnenkamp², Tina Rhaïem³, Alexander Schleppers³, Michael St.Pierre¹

¹Anästhesiologische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstrasse 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 (0)9131 85-33676

²Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Gemeinsames Institut von BÄK und KBV TiergartenTower
Straße des 17. Juni 106-108
10623 Berlin
Tel.: +49 (0)30 40052504

³Berufsverband Deutscher Anästhesisten e. V. (BDA)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGA)
Roritzerstraße 27
90419 Nürnberg
Tel.: +49 (0)911 933 78 19

Literatur

[1] Hübler M, „Fachkommentar des Fachbeirats CIRSmedical.de

(BDA/DGAI)“ zu „Alert „September 2011“: Reste des Gummistopfens in der Perfusorspritze“, <http://www.kh-cirs.de/alerts/index.html>

[2] Sakai T, Koh H, Matsuki A. „A case of the foreign body due to 'coring'“. *Masui* 1996 Dec;45(12):1533–5.

[3] Adachi Y, Takigami J, Watanabe K, Satoh T. „A case of coring on using a 1% Diprivan vial“. *Masui* 2001 Jun;50(6):635–6.

[4] Roth JV. „How to enter a medication vial without coring“. *AnesthAnalg* 2007 Jun;104:1615.

[5] Riess ML, Strong T. „LETTERS TO THE EDITOR: Near-Embolization of a Rubber Core from a Propofol Vial“. *AnesthAnalg* 2008 Mar;106:1020–1.

[6] Campagna R, Pessis E, Guerini H, Feydy A, Drapé JL. „Occurrence of coring after needle insertion through a rubber stopper: study with prednisolone acetate.“. *EurRadiol* 2013 Feb;23(2):424–7.

[7] Asakura T. „Research regarding proper use of insulin in diabetes patients“. *YakugakuZasshi* 2001 Sep;121(9):653–61.

[8] Europäisches Arzneimittelbuch 7. Ausgabe, Kap. 3.2.9 „Gummistopfen für Behältnisse zur Aufnahme wässriger Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, von Pulvern und von gefriergetrockneten Pulvern“.

[9] Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. „Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle.“. *Am J RespirCrit Care Med* 2002 Feb 15;165(4):514–20.

[10] Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. „Microparticulate-induced

phlebitis. Its prevention by in-line filtration.“. *N Engl J Med* 1985 Jan 10;312(2):78–82.

[11] Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, et al. „Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit.“. *Intensive Care Med* 2010 Apr;36(4):707–11.

[12] Jack T, Boehne M, Brent B-E, Hoy L, Köditz H, Wessel A, 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 June;38(6):1008–16.

[13] Park JS, Oh HR, Seo BH, Bhang JH. „Comparison of glass particle contamination according to method of ampule cutting and needle aspiration.“. *TaehanKanhoHakhoe Chi* 2006 Okt;36(6):1033–41.

[14] Sabon Jr RL, Cheng EY, Stommel KA, Hennen CR. „Glass particle contamination: influence of aspiration methods and ampule types.“. *Anesthesiology* 1989 Mai;70(5):859–62.

[15] Kawasaki Y. „Study on insoluble microparticulate contamination at ampoule opening“. *YakugakuZasshi* 2009 Sep;129(9):1041–7.

[16] Müller RH, Harnisch S. Physicochemical characterization of propofol-loaded emulsions and interaction with plasma proteins. *European Journal of Hospital Pharmacy* 6/1 2000:24–31.