

Bruk av filtre hos barn

Norsk barnelegeforenings legemiddelveileder 2005, kapittel 2: Bruk av filtre.
Fullstendig revidert juni 2017, med mindre endringer juli 2018 og desember 2020.

Filtrering bør primært vurderes for å hindre komplikasjoner etter injeksjon av partikler som kan tilføres ved håndtering, spesielt utfellinger, og luft. Ved filtrering gjennom 0,2 µm filtre får man i tillegg en sterilfiltrering av injeksjons- og infusjonsvæsken, men det er ikke dokumentert at slik filtrering kan forebygge infeksjoner relatert til intravenøse infusjoner. Filtrering bør ikke brukes for å kompensere mangelfull teknikk og hygiene ved håndtering av injeksjons- og infusjonsvæsker, men 0,2 µm filtre vil holde tilbake bakterier og sopp som kan tilføres ved utilfredsstillende praksis (1). Norske Legemiddelstandarder "Oppbevaring og veiledende brukstider for sterile legemidler etter anbrudd" forutsetter tilfredsstillende lokaler, aseptisk teknikk, og gjelder uten bruk av filter (2).

Partikler

Partikler

Partikler fra gummipropper og plast kan stanses ut av kanyler og spisser ved perforering av membraner. De er relativt store og kan ses med det blotte øye. Ved brekking av glassampuller kan man få glasspartikler i løsningen, både synlige og mindre, usynlige partikler. Bruk av tynne kanyler (23G) reduserer innholdet av partikler i forhold til opptrekkskanyler (19G) (3).

Utfellinger og store fettdråper

Utfellinger kan fås hvis legemidlet blandes ut i eller tilsettes infusjonsvæsker utenfor produsentens anbefalinger eller kvalitetssikrede blandetabeller/blandekort. Det samme gjelder ved parallellinfusjon av flere legemidler og infusjonsvæsker (f.eks. TPN). Utfellinger vil vanligvis vises som synlige partikler i vandige løsninger. Utfellinger i fettemulsjoner og total parenteral ernæring (TPN) med fett vil ikke kunne oppdages fordi fettemulsjonen er hvit.

Dersom det gjøres tilsetninger til TPN med fett utover produsentens anbefalinger eller blandingen utsettes for frost, kan fettdråpene flyte sammen til store dråper, evt. skille seg i en fettfase og en vannfase.

Komplikasjoner

Partikler

Injiserte partikler (glass, plast, gummi, utfellinger og store fettdråper) hos hjertefriske pasienter fester seg i forskjellige organer, avhengig av partikkelstørrelse. Partikler på ca. 10-12 µm fester seg i lungevev og partikler på ca. 3-5 µm i lever og milt (4).

Etter to dødsfall som skyldes utfelling av kalsiumfosfat i TPN-blandinger med fett har FDA anbefalt bruk av filter til alle TPN-blandinger, også de uten fett (5).

Litteraturen er sparsom vedrørende dokumentasjon av komplikasjoner hos pasienter på grunn av injiserte partikler, eller anbefaling av filter (6). En studie fra 2012 viste at filtrering ga reduksjon i alvorlige komplikasjoner og antall liggedøgn hos kritisk syke barn 0-18 år (7). Hos nyfødte var det ikke tilstrekkelig evidens for å anbefale bruk av in-line filter for å forebygge sykdom og dødelighet (8). Studien viste imidlertid at filtre ble blokkert av utfelling og derved hindret infusjon av utfelling til pasient, i tråd med erfaring fra klinisk praksis. ESPGHAN guidelines anbefaler bruk av filter ved hjemme parenteral ernæring (9). Injeksjon av partikler er en medvirkende årsak til tromboflebitt. En rapport fra Storbritannia anbefalte filter til både TPN og legemiddelinfusjoner til barn (4). Det er vist at filtrering gjennom filtre med porestørrelse 5 μm reduserer risiko for tromboflebitt (4).

Luft

Små mengder luft som injiseres til hjertefriske vil gå til lungene og "filtreres" der. Nyfødte og større barn kan ha strukturelle og fysiologiske feil på hjertet som gir risiko for at luft fra den venøse siden shuntes over til den arterielle siden. Luft på arteriell side av kretsløpet gir fare for luftemboli og påfølgende vevsskade i kroppens vitale organer.

Bakterier og sopp

Bakterier og sopp vokser i varierende grad i infusjonsvæsker og kan føre til alvorlige infeksjoner. Ved gunstige vekstbetingelser kan bakterietallet øke fra 10/ml til 100 000/ml i løpet av 24 timer. Dette vil i varierende grad gi synlige forandringer og i noen tilfeller må man opp i et forurensningsnivå på over 1 mill. bakterier/ml før det blir synlige forandringer i løsningen (10).

Filtrering

Filtre

Filtre leveres med forskjellig størrelse, utforming og porestørrelse avhengig av hvilke løsninger som skal filtreres. In-line filtre er flate og beregnet til påkobling på infusjonssett. Noen injeksjonsfiltre kan også koples på infusjonssett. Opptrekkskanyler til hetteglass kan leveres med 5 μm filter. De finnes også med filter som filtrerer luften som avgis til rommet gjennom 0,2 μm . Disse er beregnet til bruk ved fremstilling av preparater der man ønsker å hindre spredning av partikler fra preparatet til omgivelsene, for eksempel cytostatika eller antibiotika. Det finnes også opptrekkskanyler med 5 μm filter (bl.a. filterstrå) beregnet til opptrekk fra ampuller. De fleste infusjonssett til volumstyrte pumper eller for bruk uten pumpe har 15 μm filter. Standard infusjonssett til sprøytepumper har derimot vanligvis ikke filter, men kan også leveres med filter med forskjellige porevidder. Sjekk på pakning eller med produsent. Blodfilter har porestørrelse 150-260 μm . Anbefalt brukstid fra produsent varierer, fra 24 til 96 timer, avhengig av filteregenskaper. Brukstid bør vurderes og samordnes med rutiner for skifte av infusjonssett på den enkelte avdeling.

Til nyfødte og små barn bør det brukes spesielle størrelser beregnet til disse pasientgruppene for å redusere volum i slanger og koplinger, og derved skyllevolum.

Den minste partikkel som er synlig med det blotte øye har en diameter på ca. 50 μm . Det vil si at alle synlige partikler, for eksempel gummirester, synlige glasspartikler og utfellinger holdes igjen i infusjonssett med 15 μm filter. I tillegg vil slike filtre holde igjen en god del partikler man ikke kan se, dvs. de mellom 15 og 50 μm . De fleste glasspartikler holdes igjen av filter med porestørrelse < 5 μm , dvs. filtre i visse opptrekkskanyler og filtre med porestørrelse 1,2 og 0,2 μm . Noen 0,2 μm filtre har

overflateaktive egenskaper som gjør at de også holder igjen partikler mindre enn 0,2 µm (f.eks. endotoksiner).

Selv om utfellinger holdes igjen i filtre, kan man få utfelling i filtratet (løsningen som er filtrert). Derfor skal infusjoner alltid avbrytes hvis man får utfelling, både pga. utfellingen i seg selv, og fordi pasienten ikke vil få den ordinerte dosen.

Fettemulsjoner

Fettpartiklene i fettemulsjoner er større enn 0,2 µm, men mindre enn 1,2 µm. Til fettemulsjoner må det derfor brukes filtre med porestørrelse 1,2 µm, for å slippe igjennom fettpartiklene, men holde igjen større uønskete partikler. Emulsjoner må ikke filtreres gjennom 0,2 µm filtre.

Luft

Filtrene må fylles på riktig måte i henhold til bruksanvisning for å hindre infusjon av luft.. In-line filtre filtrerer bort luft, mens injeksjonsfiltre hindrer infusjon av luft ved at infusjonen stopper hvis det kommer luft i filteret etter at det er fuktet. Slike filtre må da byttes.

Bakterier, sopp, virus og endotoksiner

Bakterier og sopp vokser godt i infusjonsvæsker, og spesielt godt i fettemulsjoner. Bakterier og sopp er større en 0,2 µm og holdes igjen i filter med porestørrelse 0,2 µm, men slipper gjennom filter med porestørrelse 1,2 µm. Virus passerer filter med porestørrelse 0,2 µm. Endotoksiner ("døde" bakterier) kan være årsak til feberreaksjoner. De er mindre enn 0,2 µm og vil passere alle filtre, men holdes igjen i 0,2 µm filtre med overflateaktive egenskaper. Filtre som skal brukes lengre enn 24 timer bør ha slike overflateaktive egenskaper for å hindre infusjon av endotoksiner som kan dannes fra bakterier som holdes igjen i filteret ved bruk utover 24 timer.

Legemidler

En del legemidler adsorberes til plast, dvs. også til filtre, men filteroverflaten utgjør en liten del av overflaten i infusjonssett og koplinger, og får derfor liten betydning. Filteret mettes, men tap av legemiddel til filteret anses som ubetydelig ved konsentrasjoner over 5 mikrogram/ml (11). For lavere konsentrasjoner kan det ha en viss betydning initialt, f. eks. ved infusjon av pressor kan man få et forbigående blodtrykksfall inntil filteret er mettet (1).

Noen legemidler er fettemulsjoner (for eksempel Propofol, AmBisome og Stesolid) og må derfor ikke filtreres gjennom filter 0,2 µm, men kan filtreres gjennom 1,2 µm. I Nasjonale blandekort for parenterale legemidler til barn er det angitt når legemidlet ikke skal filtreres (12). For legemidler som ikke har blandekort anbefales det å sjekke produsentenes preparatomtaler, der opplysning om adsorbsjon til plast og in-line filter skal være angitt (13). Hvis det mangler, kan det enten være fordi legemidlet ikke adsorberes, eller det kan være at produsenten ikke har undersøkt dette, og noen vil da advare mot bruk av filter. Sykehusapotekene eller Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn kan undersøke andre kilder enn produsentenes preparatomtaler.

Albumin og Octagam/Panzyga kan filtreres gjennom 0,2 µm (14, 15).

Momenter ved vurdering av behov for filtrering

Behovet for filtrering bør vurderes av den enkelte avdeling/sykehus. Det bør legges vekt på sykdommens alvorlighetsgrad og derved behov for multiple infusjoner/injeksjoner, pasientens alder, hvor lenge behandlingen varer og økonomi (6). Til nyfødte anbefales filtrering av vandige løsninger gjennom 0,2 µm filtre der det er mulig fordi disse gir best beskyttelse mot både partikler og luft. Ved vurdering av filter til injeksjoner hos hjertefriske barn over 1 år bør det legges vekt på hvor mange injeksjoner pasienten vanligvis får fra glassampuller, og de aktuelle legemidlenes lokalirriterende egenskaper (8, 9).

Enkelte legemidler skal ikke filtreres, se ovenfor.

Veiledende anbefaling:

Nyfødte, kritisk syke barn og barn med hjertefeil som gjør at eventuelle partikler og luft fra injeksjoner og infusjoner shuntes direkte over i arterier:

- Infusjoner: 0,2 µm (vandige)
- Parenterale ernæringsblandinger uten fett: 0,2 µm
- Fettemulsjoner og total parenteral ernæringsblandinger med fett (TPN): 1,2 µm
- Injeksjoner: 5 µm
- Legemidler fra glassampuller, uansett administrasjonsvei: 5 µm
- Parallelinfusjon av flere legemidler og infusjonsvæsker i samme slange: 0,2 µm (vandige) og 1,2 µm (fettemulsjoner). Filteret plasseres nærmest pasienten og vil hindre infusjon av eventuelle utfellinger i blandinger som anses blandbare basert teoretisk vurdering eller på data for voksne, men der data for barn er ufullstendig/mangler.

Hjertefriske barn > 1 måned:

- Infusjoner (vandige): Risikovurderes på den enkelte avdeling; alternativ 15 µm eller 0,2 µm (sprøytepumper)
- Parenterale ernæringsblandinger uten fett: 0,2 µm
- Fettemulsjoner og total parenteral ernæringsblandinger med fett (TPN): 1,2 µm
- Injeksjoner: Risikovurderes på den enkelte avdeling, eventuelt 5 µm
- Legemidler fra glassampuller, uansett administrasjonsvei: 5 µm
- Parallelinfusjon av flere legemidler og infusjonsvæsker i samme slange: 0,2 µm (vandige) og 1,2 µm (fettemulsjoner). Filteret plasseres nærmest pasienten og vil hindre infusjon av eventuelle utfellinger i blandinger som anses blandbare basert teoretisk vurdering eller på data for voksne, men der data for barn er ufullstendig/mangler.

Økonomi:

Kontakt leverandørene av filter og infusjonspumper for opplysninger, inkludert pris. Noen filtre og pumper tas inn på nasjonalt anbud.

Referanser

1. Van Lingen RA et al: The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. Acta Paediatr 2004;93:658-662
2. Norske legemiddelstandarder 2017 Oppbevaringstider og veiledende brukstid for sterile legemidler etter anbrudd:
<https://legemiddelverket.no/godkjenning/nls/oppbevaring/oppbevaringstider-og-veiledende-brukstid-for-sterile-legemidler-etter-anbrudd>
3. Zabir AF. Glass particle contamination of parenteral preparations of intravenous drugs in anaesthetic practice. SAJAA WCA Edition 2008." Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia, 14(3):17-19. <https://www.ajol.info/index.php/sajaa/article/viewFile/62236/50248>
4. Bethune K et al. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party, 2001;17(5):403-8: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377134>
5. Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition, FDA, Am J Health-Syst Pharm. 1994; 51:1427-1428.
6. Ball. P: Intravenous in-line filters: filtering the evidence
https://www.researchgate.net/publication/10809860_Intravenous_in-line_filters_Filtering_the_evidence
7. Jack T et al: In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. Intensive Care Med (2012) 38:1008–1016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351606/>
8. Foster JP et al: Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates The Cochrane collaboration
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005248.pub3/epdf/standard>
9. Koletzko, Berthold, et al. "1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 41 (2005): S1-S4, 11. Home parenteral nutrition
<http://journals.lww.com/jpgn/toc/2005/11002>
10. Maki D.G. Infections due to Infusion Therapy. I Hospital Infections, 3.utgave.
11. Sherwin, CMT et al: Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt:
<http://adc.bmj.com/content/99/6/590>
12. Nasjonale blandekort for parenterale legemidler til barn
<https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/blandekort/Sider/default.aspx>
13. A guideline on summary of product characteristics (SmPC) 2009
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
14. Octapharma-preparater og bruk av infusjonssett med filter. Brev fra Octapharma 16.8.2000
15. E-postkorrespondanse med Octapharma om filtering av Octagam og Panzygam, november 2020.

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har overtatt ansvaret, samt revideringen, for Norsk barnelegeforenings **Legemiddelveileder**. Spørsmål og kommentarer til Legemiddelveilederen kan sendes på e-post til post@legemidlertilbarn.no.