

Neerslag in flucloxacilline-infuus voor continue toediening in de thuissituatie

Bereiden is en blijft maatwerk

O. Breukels^{a*} en R. Lange^b^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.^b Ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

* Correspondentie: o.breukels@meandermc.nl.

Kernpunten

- Bij de vaststelling van de houdbaarheid van infusen in de thuissituatie dient men rekening te houden met de microbiologische en de chemische stabiliteit.
- De omstandigheden in de thuissituatie kunnen van invloed zijn op de fysisch-chemische stabiliteit en dus op de uiteindelijke houdbaarheid van de infusieoplossing.
- In een flucloxacilline-infuus zijn kort na elkaar een vast deeltje en een neerslag aangetroffen. Een verband is niet aannemelijk.

Flucloxacilline is een bètalactamase-resistente smalspectrum-penicilline die voornamelijk een toepassing heeft bij de behandeling van stafylokokkeninfecties [1, 2]. De toepassing van flucloxacilline kent verschillende toedieningswegen: oraal, intraveneus, intramusculair, intra-articulair en intrapleuraal. De toe te passen dosering is afhankelijk van de toedieningsweg, de indicatie en de ernst van de infectie.

Bij ernstige infecties, slechte absorptie of andere bezwaren – zoals de onmogelijkheid van orale toediening – is parenterale behandeling te verkiezen boven orale toediening. Parenterale toediening geschiedt als intermitterend of continu infuus. Indien het klinisch beeld en de toestand van de patiënt het toestaan, valt de keuze in selecte gevallen op voortzetting van de parenterale behandeling met antibiotica in de thuissituatie: een continu infuus met een computergestuurde infusiepomp [3] (figuur 1). Hierbij is een juiste interpretatie van stabiliteitsgegevens uit de verschillende literatuurbronnen van cruciaal belang, zoals blijkt uit de hieronder beschreven casus.

Casus

In het kader van de steunpuntfunctie ten behoeve van de Stichting Farmaceutische Thuiszorg kreeg de ziekenhuisapotheek van het Meander Medisch Centrum te Amersfoort het verzoek van een openbare apotheek uit de regio, zeven infuuszakken met flucloxacilline te bereiden voor continue toediening in de thuissituatie. Het betrof een sterkte van 12 g flucloxacilline in 200 ml NaCl 0,9%, toe te dienen als continu infuus gedurende 24 uur.

Per te bereiden flucloxacilline-infuus is onder aseptische omstandigheden allereerst 50 ml NaCl 0,9% verwijderd uit een infuuszak van 250 ml NaCl 0,9%. Van het resterende volume van de infuuszak is 120 ml NaCl 0,9% gebruikt om de inhoud van twaalf ampullen met

Abstract

Compounding still needs tailoring. Precipitation in flucloxacillin infusion fluid for home-based continuous treatment

Objective

To investigate the reason why precipitation occurred in a flucloxacillin solution used for home-based infusion.

Design and methods

Flucloxacillin solutions were prepared in normal saline (NaCl 0.9%) and stored at different temperatures. Time to precipitation was measured.

Results

Temperature increase has an important influence on the shelf-life of flucloxacillin solutions. A 6% flucloxacillin solution in normal saline is stable for less than 24 hours when stored at 30-35°C.

Conclusion

There is very limited data on flucloxacillin stability at higher temperatures. When determining the shelf-life, possible exposure of infusion solutions to temperatures other than described in literature should be taken into account.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(4):94-96.

1 g flucloxacillinenatrium op te lossen. Deze oplossing is vervolgens teruggespoten in de infuuszak. Het betreft hier een, volgens de GMPZ3-systeematiek, eenvoudige bereiding onder maximale productbescherming [4]. Op microbiologische gronden mag op basis hiervan aan de niet aangebroken verpakking van de bereide infuusoplossing een maximale houdbaarheid worden toegekend van een maand bij koelkasttemperatuur en na start van de toediening zeven dagen bij kamertemperatuur. Om de chemische houdbaarheid vast te stellen, zijn *The Handbook on Injectable Drugs*, het parenteraliahandboek van het WINAp en stabiliteitsgegevens van Braun Medical geraadpleegd [5, 6; schriftelijke informatie Braun Medical]. De chemische houdbaarheid van de onaangebroken verpakking is vastgesteld op 14 dagen bij koelkast- en 24 uur bij kamertemperatuur.

Enkele dagen na de levering van een tweede charge infuuszakken nam de aanvragende openbare apotheek contact op met de mededeling dat er 'iets' in het infuus ronddrijft (figuur 2). Na controle van de overige infusen uit dezelfde charge bleek dat het slechts één infuuszak betrof. Deze infuuszak is teruggenomen en geruild voor een nieuw-bereide infuuszak. Baxter, producent van de infuuszakken van 250 ml NaCl 0,9%, heeft het monster voor analyse meegenomen. Baxter concludeert dat de verontreiniging een stukje plastic betreft dat tijdens het productieproces aan de binnenkant

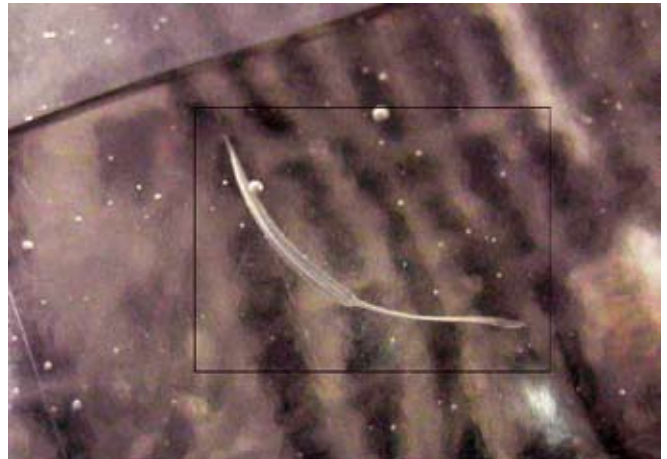
Figuur 1

Computergestuurd infuussysteem voor toediening van flucloxacilline



Figuur 2

Vast deeltje in infuuszak



van de zak is terechtgekomen. Bij navraag deelde de firma mee dat een dergelijke situatie niet eerder is gemeld. Vlak voordat de houdbaarheidstermijn van de charge verstreek, is de patiënt voor wie het infuus was bestemd, opgenomen in het ziekenhuis voor een geplande orthopedische ingreep. Bij het intakegesprek met de verpleegkundige bleek zich een neerslag in de infuuszak te bevinden (figuur 3); het betrof de laatste infuuszak van de tweede geproduceerde charge. Na telefonisch contact met de dienstdoende ziekenhuisapotheker is besloten 500 ml NaCl 0,9% aan te hangen om te 'spoelen'. De infuuszak is retour gezonden naar de ziekenhuisapothek. Een en ander heeft geen nadelige gevolgen gehad voor de patiënt.

Werkdiagnose

De uitzonderlijke combinatie van de aanwezigheid van een plastic deeltje in een infuuszak en – later – het neerslaan van de oplossing, doet vermoeden dat er een verband bestaat. De zakken uit de charge zijn echter allemaal grondig geïnspecteerd door de openbare apotheker en akkoord bevonden. In de literatuur is uitgebreid gezocht naar gegevens over de stabiliteit van flucloxacillineoplossingen, maar die is hierover niet eenduidig. Wel lijken oplossingen met een hogere concentratie chemisch minder stabiel te zijn [1].

Experiment

Vanwege de onduidelijkheid is een aantal experimenten ingezet om de situatie te simuleren, in de hoop een verklaring te vinden voor het ontstane neerslag. Op identieke wijze zijn vier nieuwe infuuszakken flucloxacilline 12 g in 200 ml NaCl 0,9% bereid. Twee zakken

Figuur 3

Neerslag in infuuszak



links: normale flucloxacillineoplossing 6%, rechts: neerslag in infuuszak flucloxacillineoplossing 6%

zijn in de koelkast bewaard (A en B), een bij kamertemperatuur (20-25°C) en een infuuszak is direct in de stoof geplaatst bij een temperatuur van 30-35°C (D). Na 13 dagen is infuuszak A uit de koelkast gehaald en bij kamertemperatuur bewaard. Infuuszak B is

Tabel 1**Waarnemingen tijdens visuele beoordeling infuuszakken**

Dag	Koelkast (A)	Koelkast (B)	Kamertemperatuur (C)	Stoof (D)
0	helder/kleurloos	helder/kleurloos	helder/kleurloos	helder/kleurloos
1	helder/kleurloos	helder/kleurloos	helder/kleurloos	neerslag
2	helder/kleurloos	helder/kleurloos	helder/kleurloos	
3	helder/kleurloos	helder/kleurloos	helder/kleurloos	
4	helder/kleurloos	helder/kleurloos	?? (weekend)	
5	helder/kleurloos	helder/kleurloos	?? (weekend)	
6	helder/kleurloos	helder/kleurloos	neerslag	
7	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
8	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
9	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
10	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
11	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
12	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
13	helder/kleurloos	helder/kleurloos		
14	helder bij kamertemperatuur; lichtgele verkleuring	neerslag na 20 uur bij 30-35°C		

vanuit de koelkast direct in de stoof geplaatst. Alle infuuszakken zijn om de 24 uur beoordeeld op helderheid.

Uit de resultaten (tabel 1) blijkt dat de oplossing bij kamertemperatuur na 6 dagen neerslaat. Bij een temperatuur tussen 30 en 35°C slaat de oplossing binnen 24 uur neer.

Na dertien dagen te zijn bewaard bij koelkasttemperatuur en vervolgens bij een temperatuur van 30 en 35°C, slaat de oplossing eveneens binnen 24 uur neer. Indien de oplossing na 13 dagen koelkasttemperatuur wordt bewaard bij kamertemperatuur, kleurt de oplossing na 24 uur lichtgeel maar is nog geen neerslag gevormd.

Beschouwing

Bovengenoemd eenvoudig experiment geeft aanleiding tot de volgende theorie. Nadat de patiënt de infuuszak 13 dagen heeft bewaard in de koelkast, heeft hij op dag 14 de laatste zak uit de koelkast gehaald en aangesloten op het automatische infuussysteem. Aangezien dit systeem en dus ook de flucloxacillineoplossing dicht op het lichaam worden gedragen, bestaat het vermoeden dat de temperatuur van de oplossing is opgelopen tot boven kamertemperatuur, waardoor in de oplossing een neerslag is ontstaan. Hoewel in de literatuur veelal houdbaarheidsgegevens beschikbaar zijn bij kamertemperatuur, leert deze casus dat het van het grootste belang is ook de omstandigheden tijdens het gebruik in ogenschouw te nemen. Deze kunnen, getuige de casus, van grote invloed zijn op de fysisch-chemische stabiliteit. Nader literatuuronderzoek wijst uit dat een houdbaarheid van 24 uur van flucloxacillineoplos-

singen eerder in twijfel is getrokken vanwege een sterke afname van de concentratie in de loop van de tijd [7].

Naar aanleiding van bovenstaande casus hanteren wij nu bij flucloxacillineoplossingen met een concentratie vanaf 5% een totale houdbaarheid van het onaangebroken infuus van 7 dagen in de koelkast en 12 uur bij kamertemperatuur.

LITERATUUR

- 1 Martindale. The Complete Drug Reference 2007. Londen: Pharmaceutical Press; 2007.
- 2 Informatorium Medicamentorum 2007. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2007. p. 139.
- 3 Howden BP, Grayson ML. Hospital-in-the-home treatment of infectious diseases. Med J Aust. 2002;176(9):440-5.
- 4 GMP-Ziekenhuisfarmacie. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2005.
- 5 Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 13de ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2005. p. 1529.
- 6 Parenteralia VTGM. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. <http://kennisbank.knmp.nl/home.asp>.
- 7 To TP, Garrett MK. Stability of flucloxacillin in a hospital in the home program. Aust J Hosp Pharm. 1998;28:289-90.