Montages de Perfusion: Pièges et Solutions

Bertrand Décaudin

Pharmacien – PU-PH

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Université Lille 2 Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur

Conflit d’intérêt

- Doran International

Plan

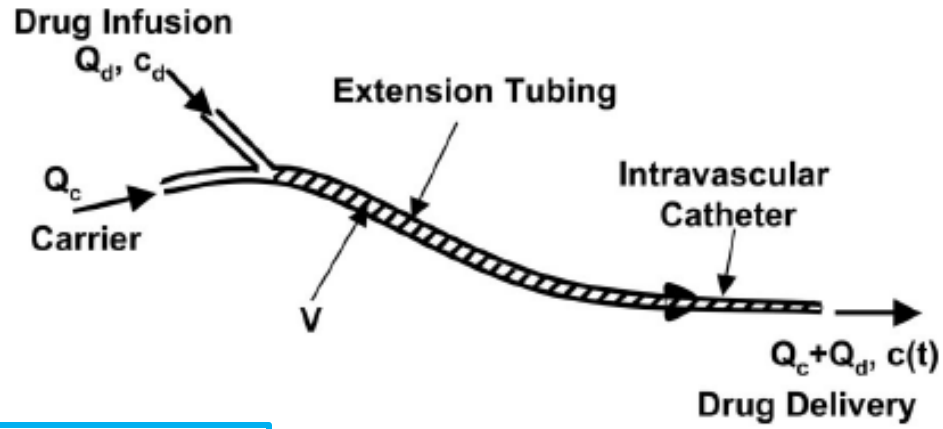
- Modalités de perfusion et impact clinique : en a-t-on conscience ?
  - Quel impact du montage de perfusion sur les débits massiques de médicaments administrés au patient?
  - Quel impact clinique?
  - Quelles conséquences en pratique?

Quel impact du montage de perfusion sur les débits massiques de médicaments administrés au patient?

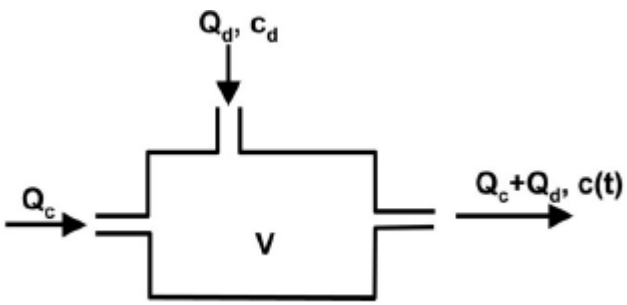
Problèmes identifiés

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

Modèles



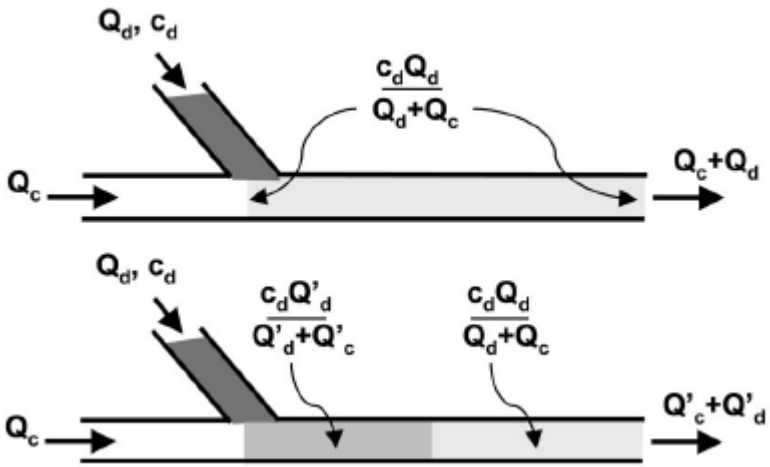
Well-Mixed Model



$$c = \frac{c_d Q_d}{Q_d + Q_c}\left(1 - e^{-(Q_d + Q_c)t/V}\right)$$

$$c = \frac{c_d Q_d}{Q_d + Q_c} e^{-(Q'_d + Q'_c)t/V} + \frac{c_d Q'_d}{Q'_d + Q'_c}\left(1 - e^{-(Q'_d + Q'_c)t/V}\right)$$

Plug-Flow Model

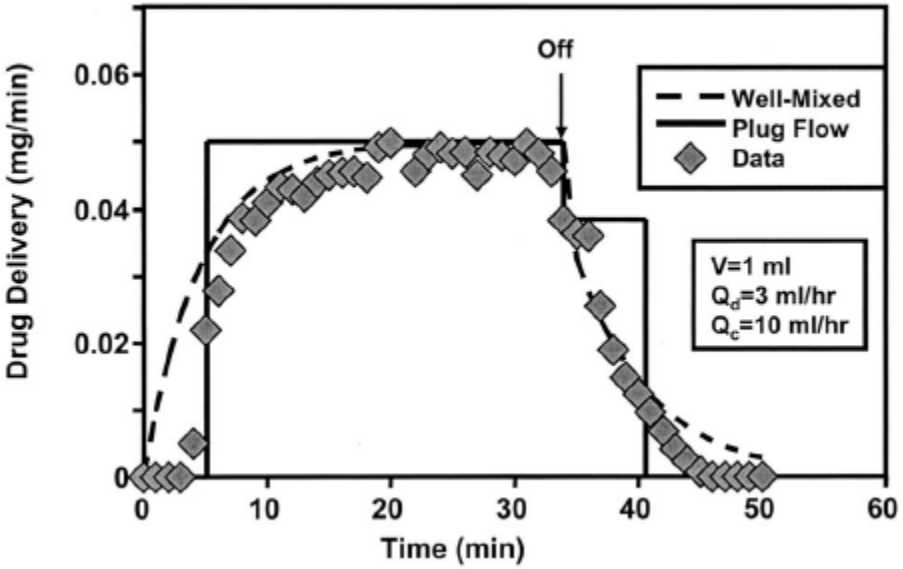


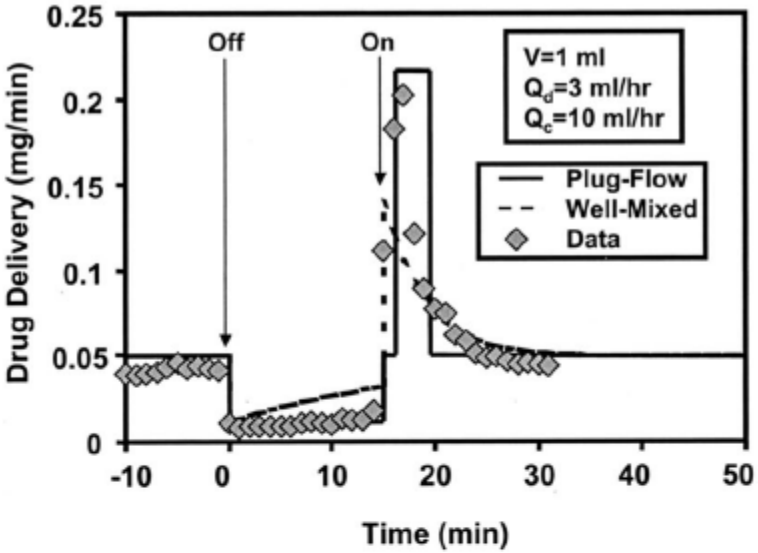
The time to completely washout V is exactly one time constant: $V/(Q_d + Q_c)$.

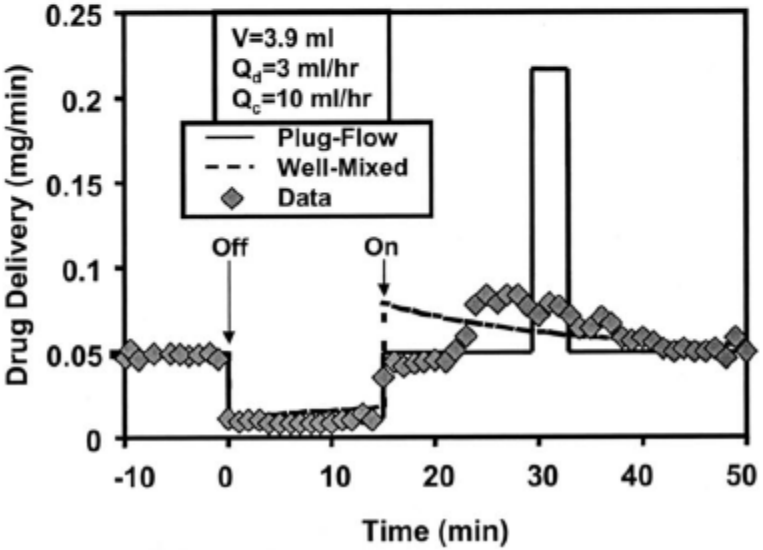
Lovich MA et al, Anesth Analg. 2005

Modèles

Utilisation des modèles







Lovich MA et al, Anesth Analg. 2005

Intérêt des modèles

- Description simple
- Validation dans des conditions standardisées
- Limites
  - Nombreux facteurs de variation
  - Conditions particulières de débit
  - Multiperfusion
  - Montages complexes de perfusion

Démarrage de la perfusion

- Évaluation de l'impact du volume résiduel
  - Doran Edelvaiss

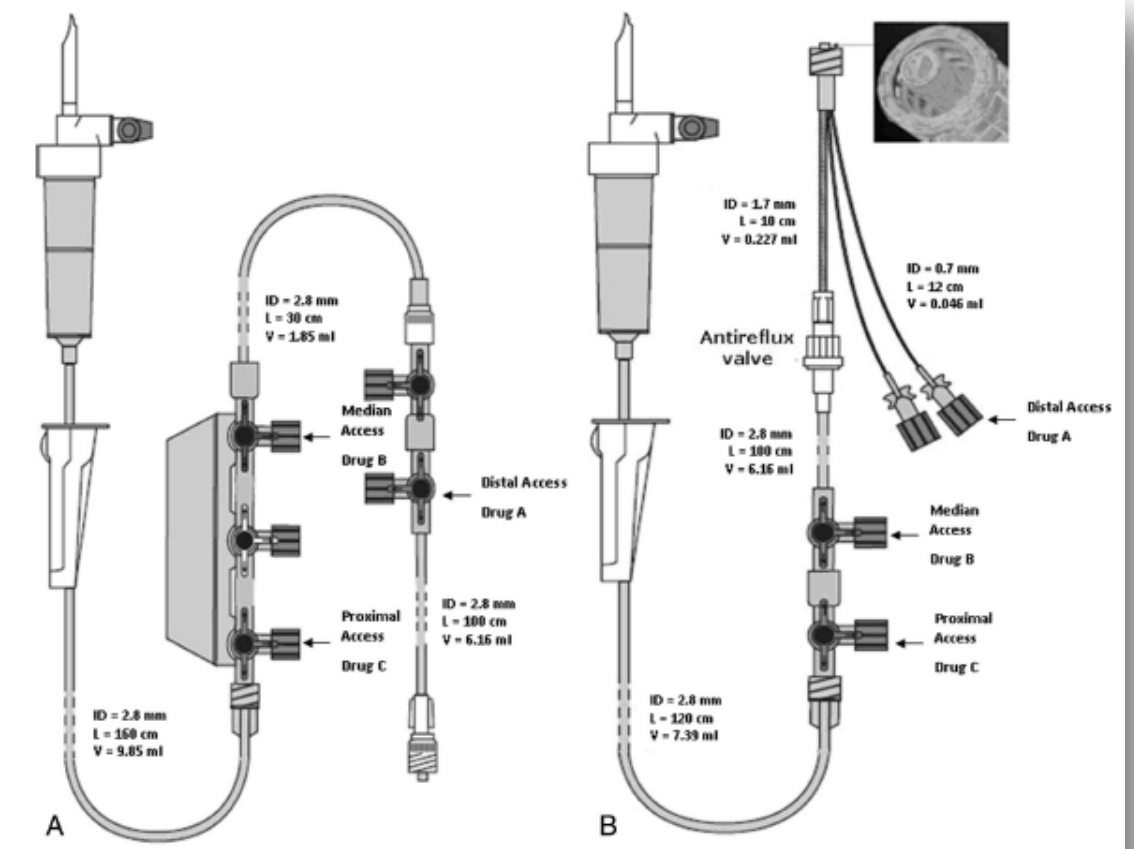
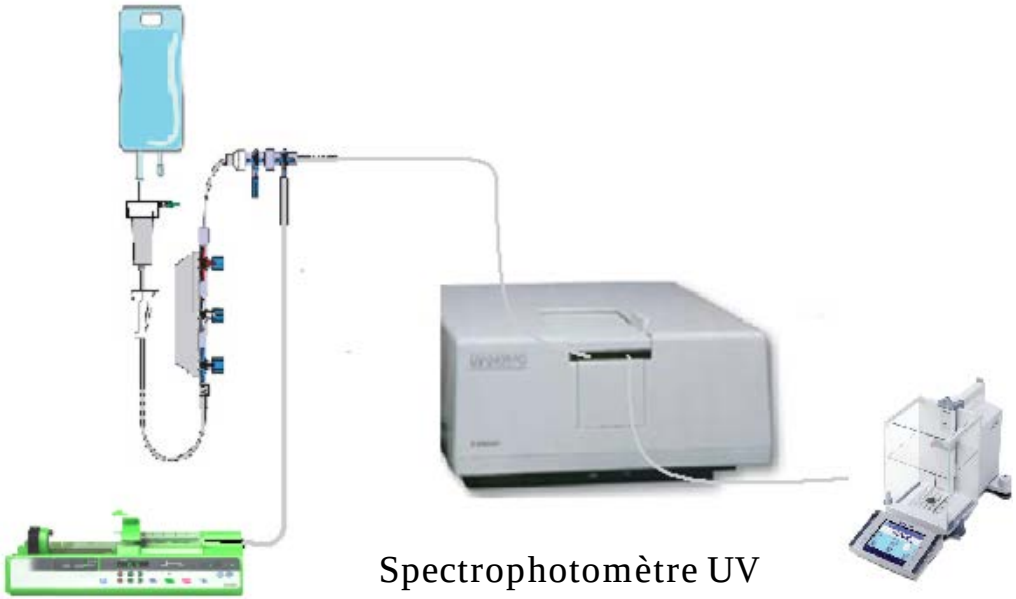


Figure 1. A, M2 infusion set; ID = inner diameter; *L* = length; *V* = dead volume. B, M5 infusion set; ID: inner-diameter, L: length, V: dead volume.

Démarrage de la perfusion

Carrier flow
Débit Qc

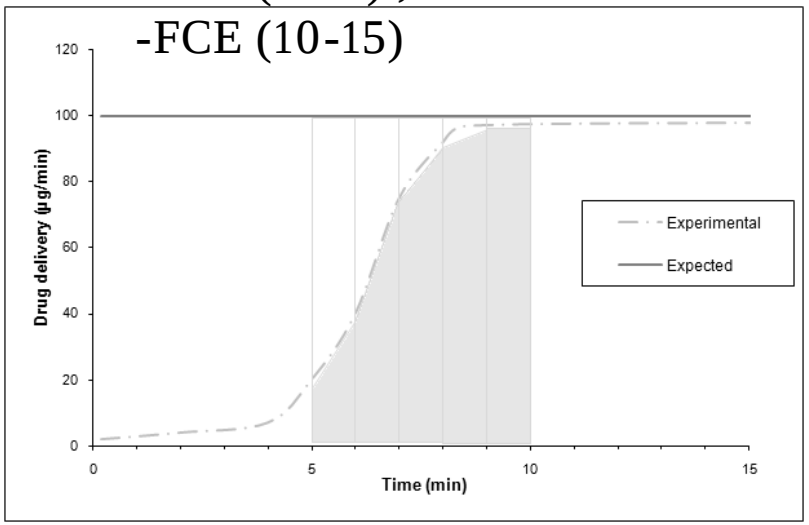


SAP
Débit Qd

Spectrophotomètre UV

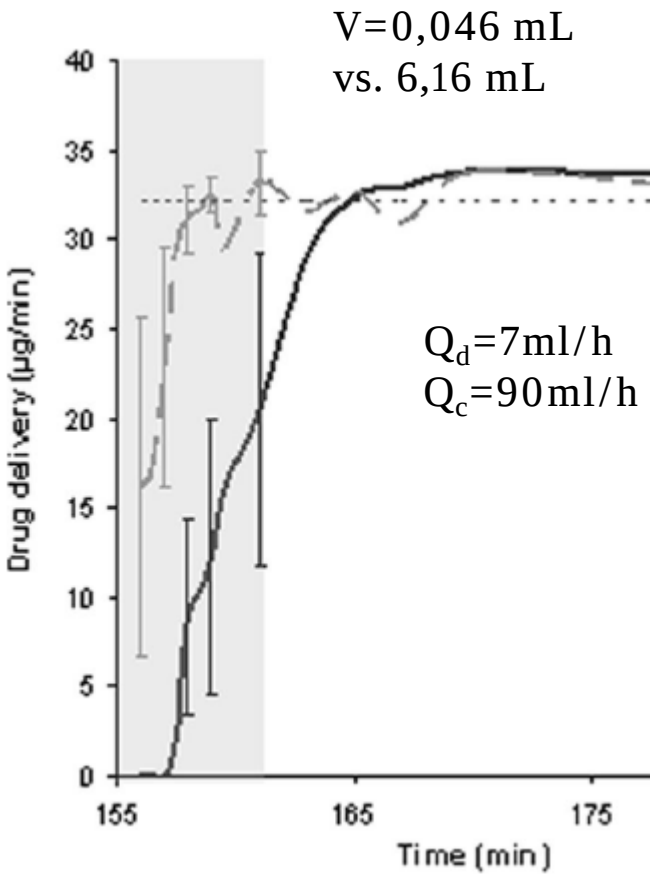
Balance

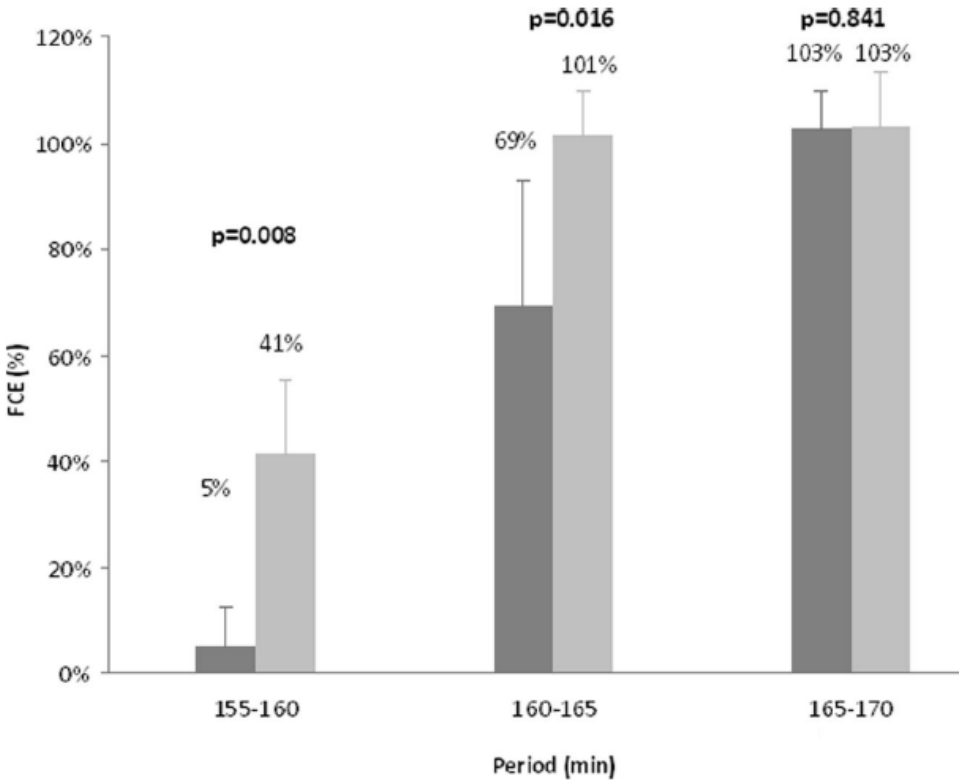
Paramètre évalué
flow change efficiency (%)
-FCE (0-5) ;
-FCE (5-10) ;
-FCE (10-15)



Concentration NAD x Débit = Débit massique NAD

Démarrage de la perfusion





→ Impact du volume résiduel

Décaudin B et al, Anesth Analg. 2009

Démarrage de la perfusion

- Fresenius Pilote A2
  - Q_d = 7mL/h
  - Purge manuelle
  - Seringue Pentaferte 50 mL

→ **T1 = 76 sec ± 13 sec**

© Masson, Paris.
Ann Fr Anesth Réanim, 13 : 350-359, 1994

MISE AU POINT

Les appareils électriques de perfusion

Electric infusion devices

J.B. CAZALAÀ *, S. FOUGÈRE **, G. BARRIER *

* Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris.
** Ingénieur Biomédical BETEM, 10, rue des Fossés Saint-Marcel, 75005 Paris.

Le démarrage des pompes à perfusion à réglage de débit est immédiat après leur mise en route. En revanche, pour le poussoir des pousse-seringues, généralement actionné par des pignons, le rattrapage mécanique du jeu de l'engrenage induit, surtout à bas débit, un temps de latence avant que le système de poussée ne soit fonctionnel.

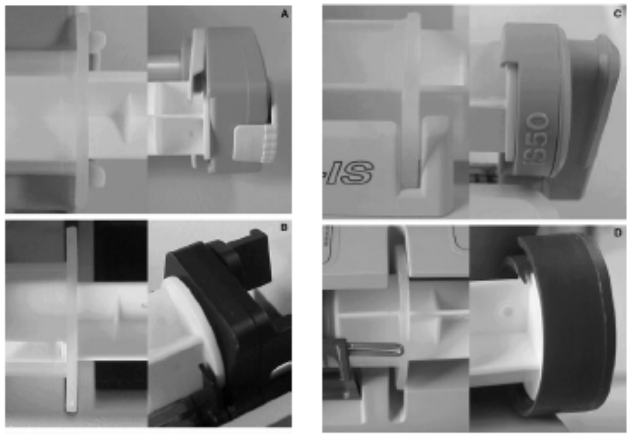
→ Impact du temps de démarrage du pousse-seringue

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.

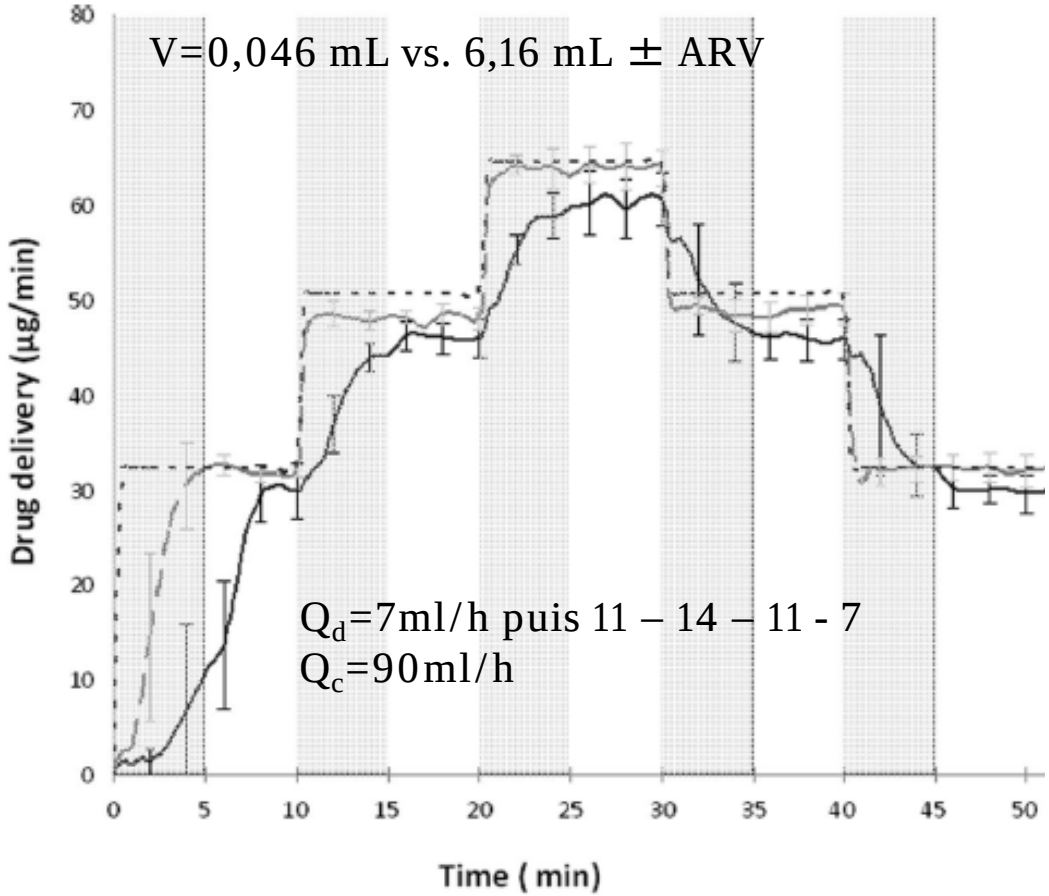
Start-up delay times at a flow rate of 1 $ml \cdot h^{-1}$ from depressing the start button up to first fluid delivery (t_1) and up to achievement of steady state flow (t_2) *t (minutes)*

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.

Neff T et al, Ped Anesth. 2001

Variation des débits de perfusion



Décaudin B et al, Anesth Analg. 2009

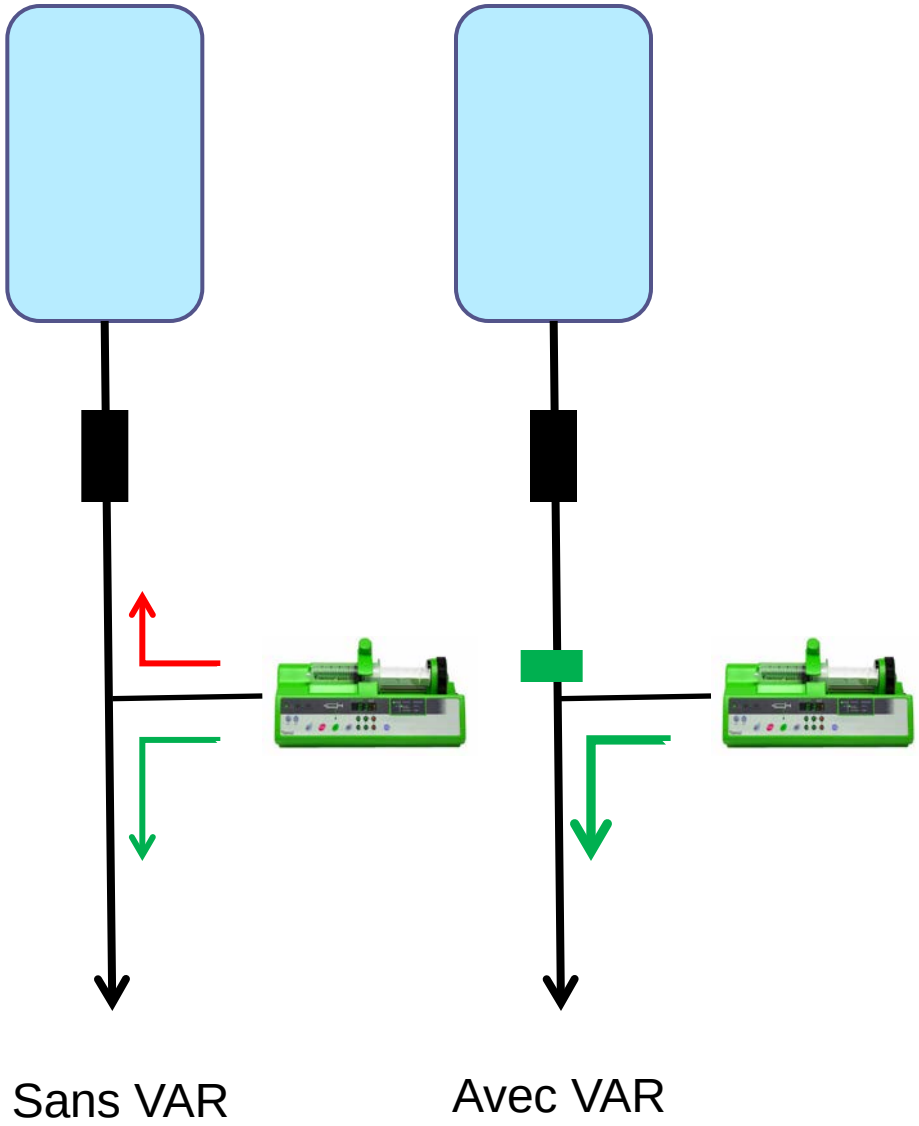
- Impact initial du temps de démarrage du pousse-seringue
- Impact du volume résiduel sur la variation de débit massique à chaque changement de débit
- Impact de la VAR sur la hauteur des plateaux

Intérêt de la VAR

- Prévention des perfusions rétrogrades de médicaments

→**Effet bolus**

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

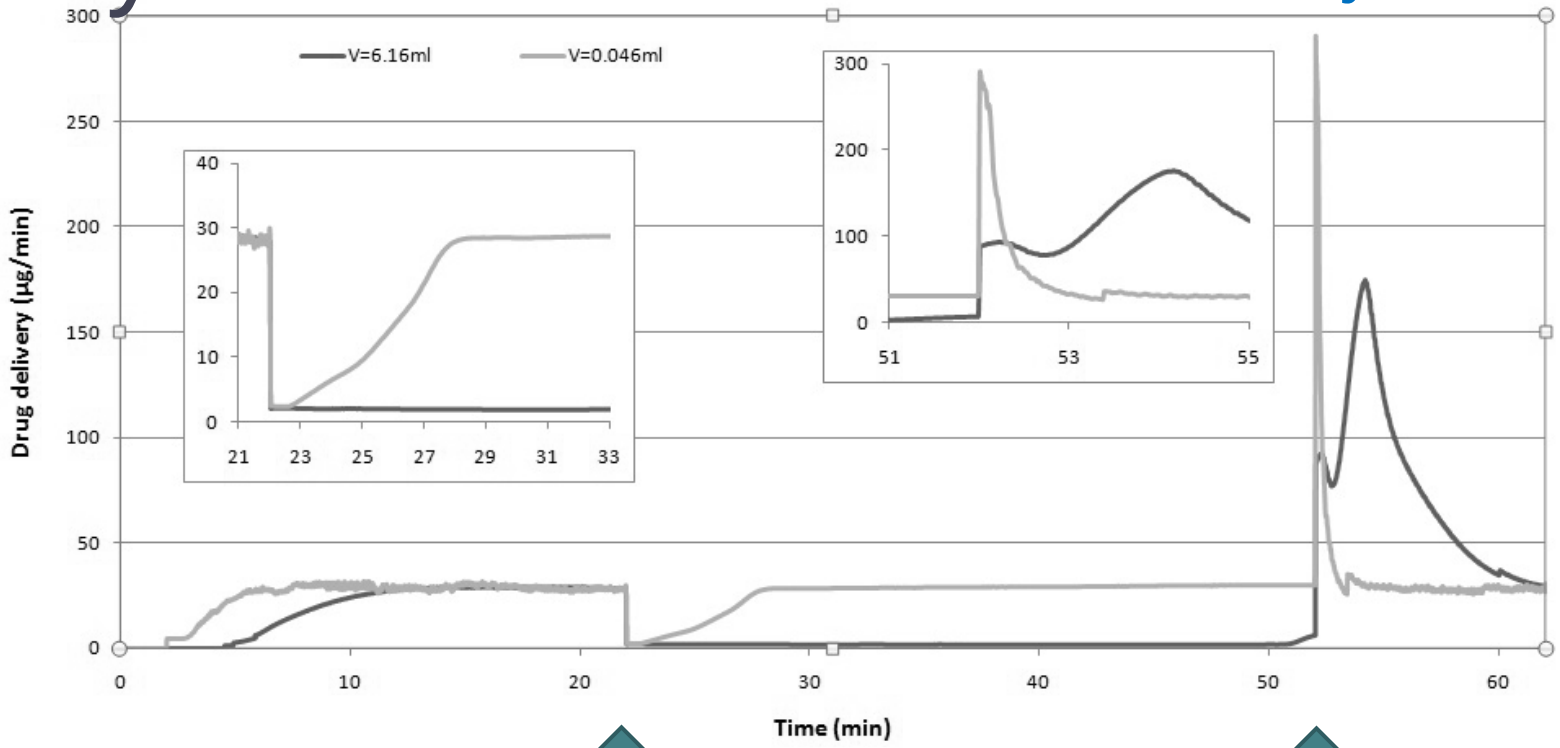


Perturbations liées aux variations de débits

- Situation
  - Modification du débit d'un des éléments de la ligne
    - Hydratation, autres médicaments perfusés
  - Changement de poche et/ou de seringue
- Retour aux modèles
  - Impact sur le débit global et sur la concentration des médicaments administrés
  - Fonction du volume résiduel et des débits

Modification du débit d'hydratation

Arrêt puis reprise de l'hydratation



Q_d=7ml/h

Q_c=90ml/h

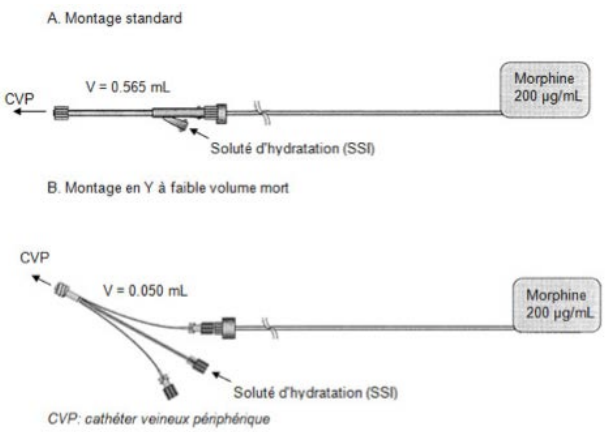
Arrêt hydratation

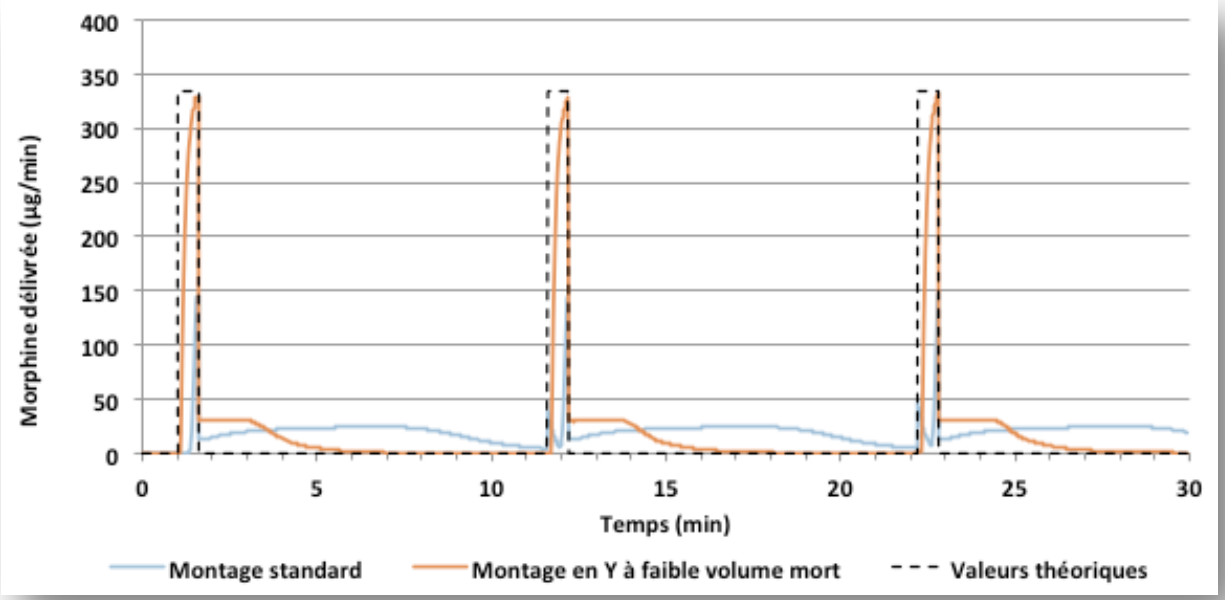
Reprise hydratation

Lannoy D et al, Anesth Analg. 2012

Analgésie contrôlée par le patient

- *Impact du volume interne sur les bolus délivrés au patient*

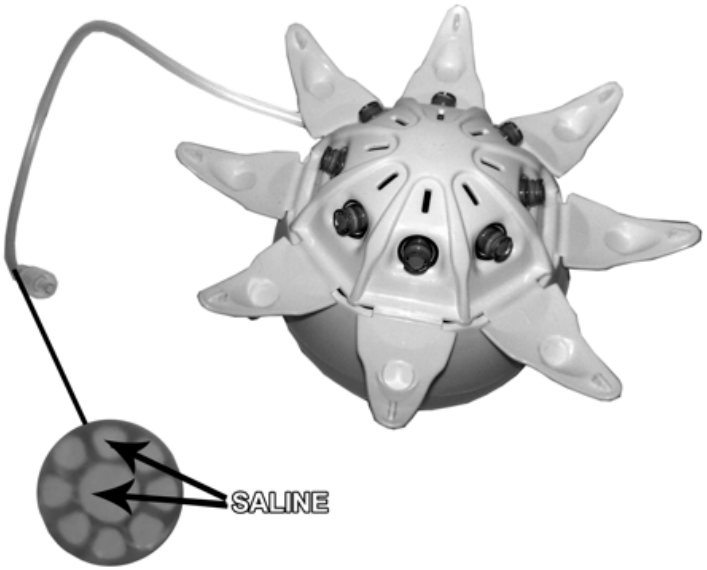




Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, Odou P
Anaesthesia 2014. doi: 10.1111/anae.12523

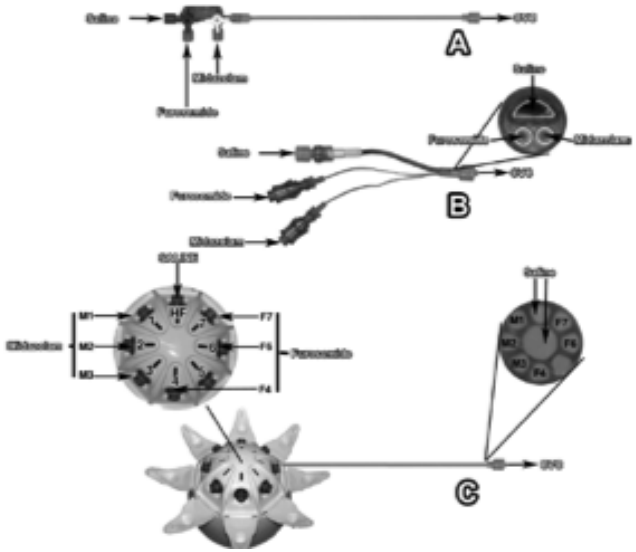
Dispositif multi-lumière *Edelvaiss-Multiline*

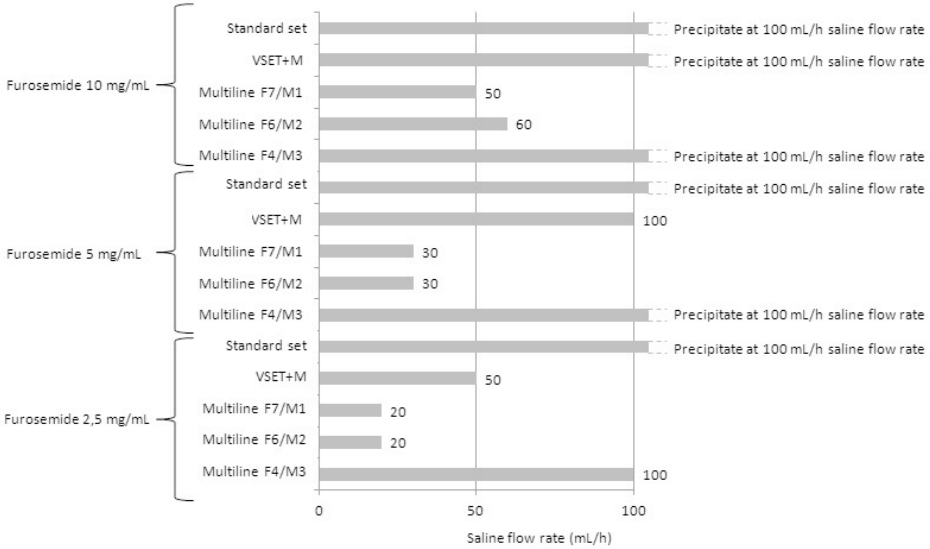
- *Impact sur la survenue des incompatibilités médicamenteuses*



Premiers résultats sur les incompatibilités

- *Incompatibilité Furosémide-Midazolam*
- *Débit d'hydratation associé permettant d'obtenir un niveau de contamination particulaire acceptable*

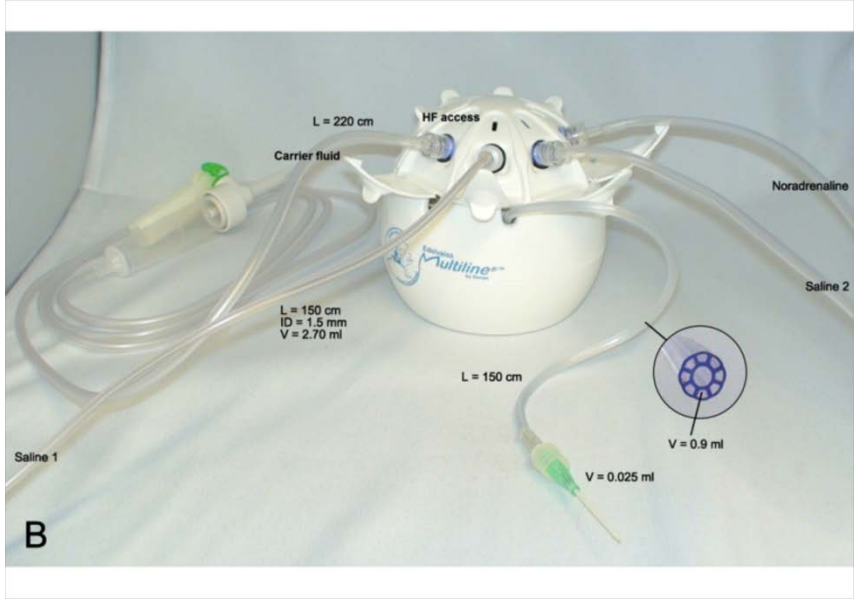


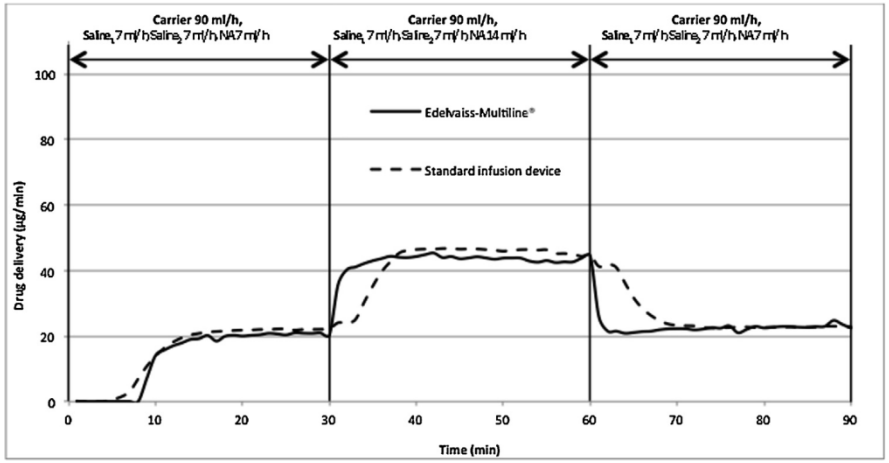


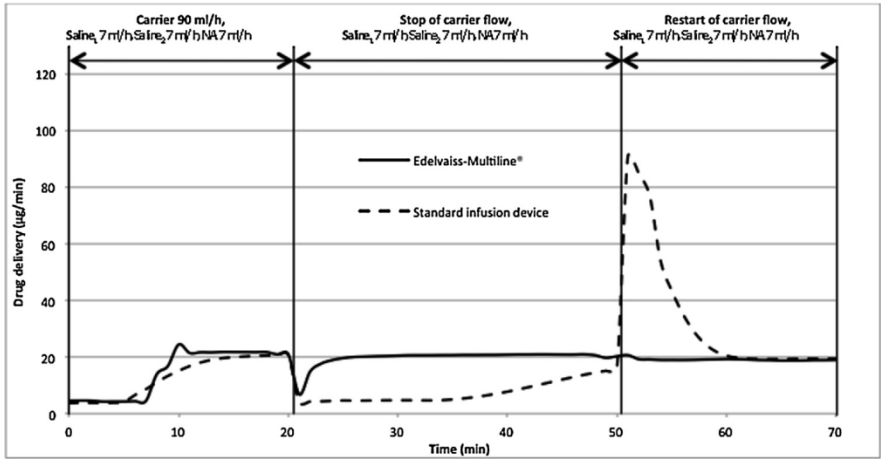
Réduction significative des débits d'hydratation avec le dispositif Multiline

Foinard A, Décaudin B, Barthélémy C, Debaene B, Odou P
Anesthesia and Analgesia. 2013 ; 116 (1) : 101-106

Evaluation sur les débits massiques







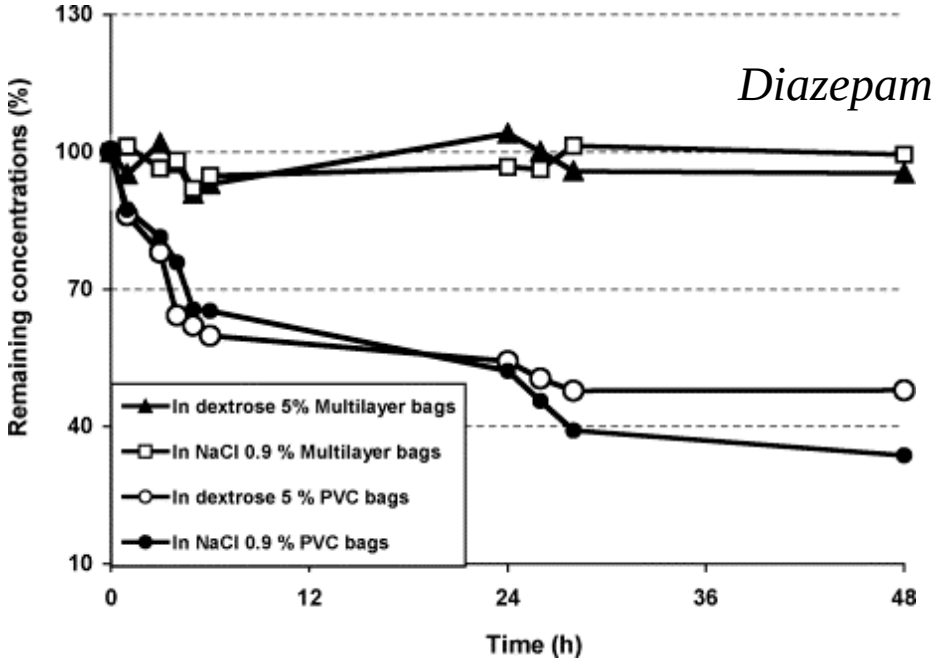
Foinard A et al, AFAR 2013

Tenir compte des matériaux

- Interaction = fonction (temps de contact)
- 4 types d'interaction
  - Adsorption
  - Absorption
  - Désorption
  - Perméation

Interaction contenant-contenu

- Phénomènes de sorption



Kambia NK et al. J Pharm Biomed Anal. 2005 Feb 23;37(2):259-64.

Interaction contenant-contenu

- Phénomènes de sorption

Study	Diluent (all solutions made to 50 mL)	Calculated insulin concentration (mU/mL)	System preparation	Flow rate (mL/h)
1	Normal saline	200	Nil	1
2	Normal saline	200	60 min preconditioning	1
3	Normal saline	200	20 mL flush	1
4	Normal saline	50	Nil	1
5	Normal saline	200	Nil	0.5
6*	Normal saline	200	Nil	1
7	5% Glucose	200	Nil	1
8	Albumin 2.4g% in normal saline	200	Nil	1
9	Normal saline	200	Precondition and flush†	1
10	Normal saline	200	Precondition and flush†	0.5
11	Normal saline	50	Precondition and flush†	1

*Infusion run through a central venous catheter; †5 mL flush.

Hewson MP et al, J. Paediatr. Child Health (2000) 36, 216–220

Interaction contenant-contenu

- Phénomènes de sorption

Table 2 Mean insulin delivery over the initial 6 h as a percentage (± SD) of expected

Study	Study variable	Insulin delivery percentage (± SD)	*P* value*
1	Control study	43.9 ± 21.9	
2	Precondition for 1 h	64.7 ± 29.4	0.018
3	Flush with 20 mL	75.9 ± 31.5	0.003
4	Insulin concentration 50 mU/mL	2.6 ± 0.6	< 0.001
5	Flow rate 0.5 mL/h	26.7 ± 2.7	0.095
6	Central venous catheter	51.5 ± 2.8	0.147
7	Glucose 5%	42.7 ± 9.1	0.581
8	Albumin in normal saline	70.8 ± 8.3	0.006
9	Precondition and flush	59.0 ± 1.7	0.062
10	Precondition and flush: rate 0.5 mL/h	68.6 ± 18.0	0.003†
11	Precondition and flush: 50 mU/mL	26.5 ± 6.1	< 0.001‡

Hewson MP et al, J. Paediatr. Child Health (2000) 36, 216–220

Rinçage des lignes de perfusion

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

- Perfusion au bloc opératoire

→ En l'absence de protocole de rinçage

- Antibiotiques : 19% ± 6% de volume non perfusé
  - Volume moyen de poche de 67 ± 24 mL
- Antalgique (paracétamol) : 10,8% ± 1,4% de volume non perfusé
  - Volume du flacon de 100 mL

Bapteste L et al, Ann Fr Anesth Réa. 2008

Quel impact clinique?

Perfusion d'insuline

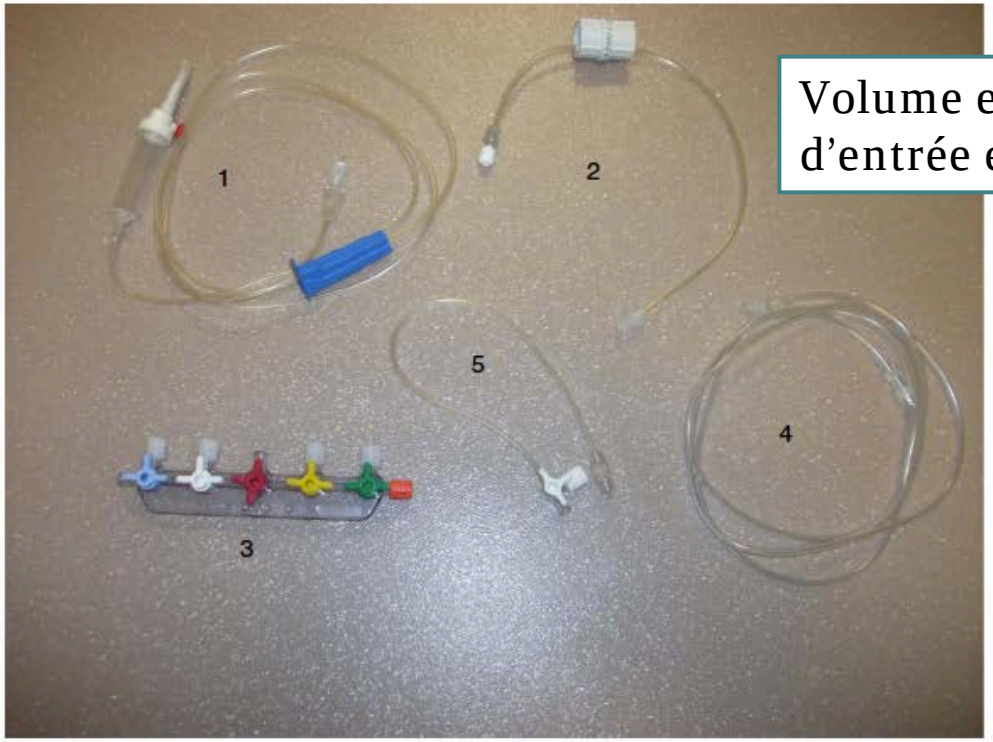
Perfusion de noradrénaline

Changement de seringues

Perfusion d'insuline

- Etude rétrospective de l'impact du montage de perfusion sur l'équilibre glycémique (Maury E et al, Annals of Intensive Care 2012, 2:16)
  - 35 patients non diabétiques de réanimation médicale en situation de multiperfusion
  - Comparaison rétrospective de l'utilisation de deux montages de perfusion
    - Montage standard (rampe de robinet + prolongateurs 95cm)
    - Edelvaiss 12+R (Doran International)

Montage standard

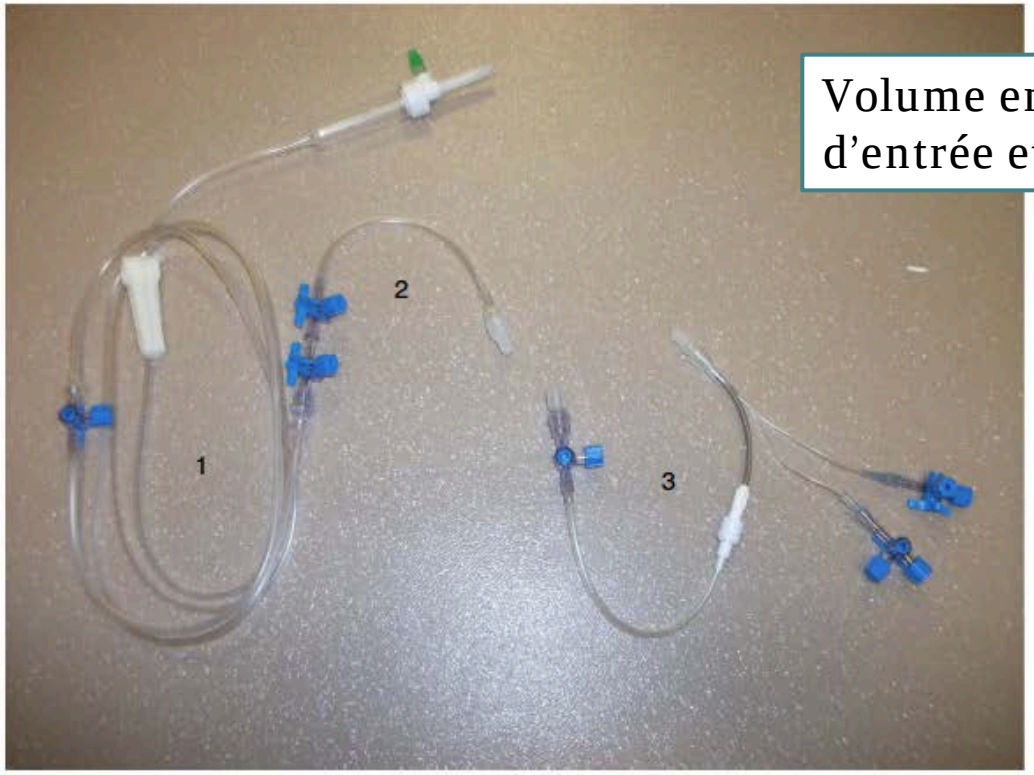


Volume entre point d'entrée et patient: 12,5 mL

Figure 1 The components (numbered in the order in which they were connected) of the infusion tubing through which medications other than vasoactive agents are administered via the distal lumen of the central venous catheter: a 175-cm infusion tube [1], a 45-cm DosiFlow® [2], a 20-cm 5-way valve ramp [3], a 50-cm extension [4] and a 45-cm 1-way tube [5].

Maury E et al, Annals of Intensive Care 2012, 2:16

Edelvaiss 12+R (Doran International)



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

Figure 2 Components of the multiport access device. Infusion tubing (1), 2-way ramp (2), distal multi-access port with a 0.6 mL dead volume (3).

Maury E et al, Annals of Intensive Care 2012, 2:16

Suivi glycémique

- Mise en route Insuline quand Glc ≥ 150 mg/dL
- Diminution de moitié quand Glc ≤ 200 mg/dL et diminution de ≥ 30 mg/dL
- Maintien de la perfusion insuline avec Glc entre 100 et 150 mg/dL
- Arrêt si Glc ≤ 100 mg/dL

- Evènement hypoglycémique
  - Glc artériel ≤ 90 mg/dL
- Hypoglycémie légère
  - Impossibilité de redémarrer la perfusion d'insuline dans les 2 heures
- Hypoglycémie modérée
  - Impossibilité de redémarrer la perfusion d'insuline dans les 3 heures

Résultats

	Regular tubing	Multiport infusion device	p
Patients (n)	20	15	
Sex ratio: M/F	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

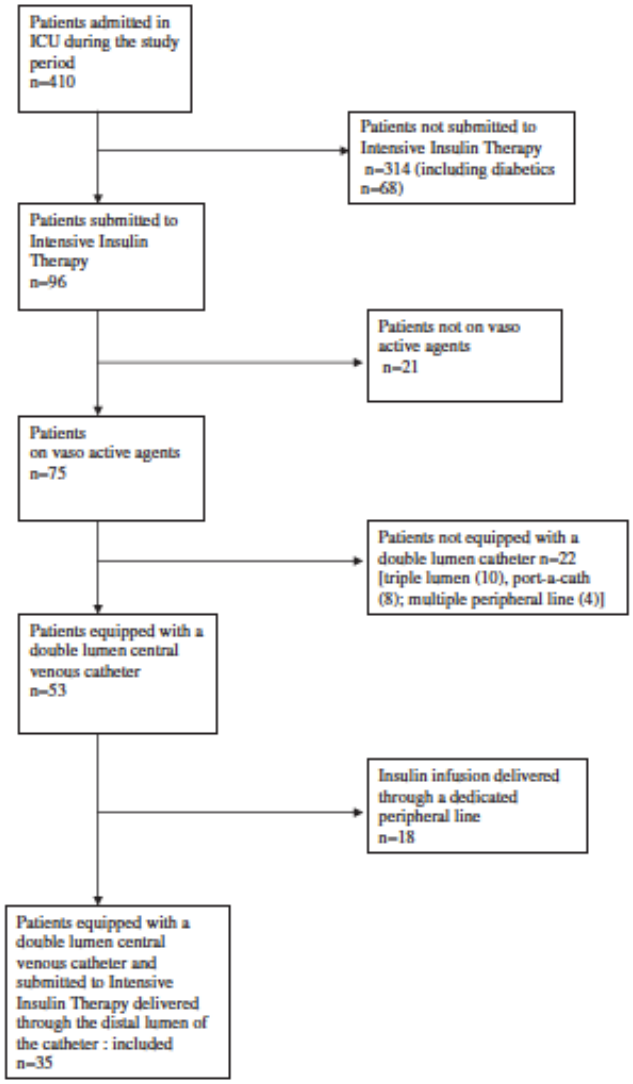


Figure 3 Patient screening flow chart.

Résultats

	Regular tubing	Multiport infusion device	*p*
Patients (n)	20	15	
Sex ratio: M/F	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

- Sur 17 des 21 évènements (81%), le patient avait reçu au cours de l'heure précédente une perfusion de
  - Diurétique
  - Antibiotique
  - Sédatif
- En poche de 50 ou 100 mL

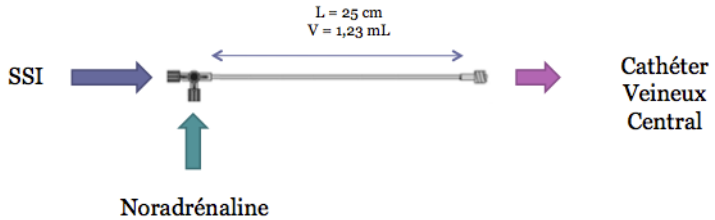
Perfusion de noradrénaline

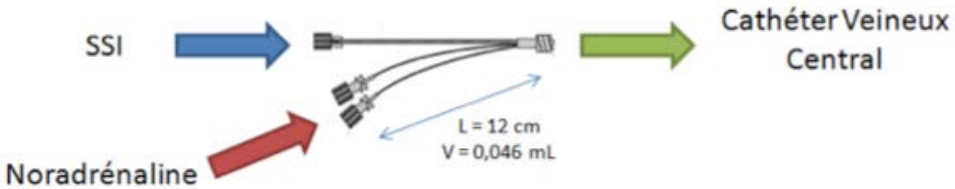
- Etude rétrospective de différents modes de perfusion de la noradrénaline – impact sur la PAM
  - Perfusion directe ou en Y avec SSI
  - Impact d'un dispositif avec ligne dédiée
- Etude menée au sein du SIPO du CHRU de Lille
  - Patients nécessitant de la NA pour maintien de la PAM > 65 mmHg
  - Patient avec cathéter artériel et CVC 2V
    - NA sur voie proximale

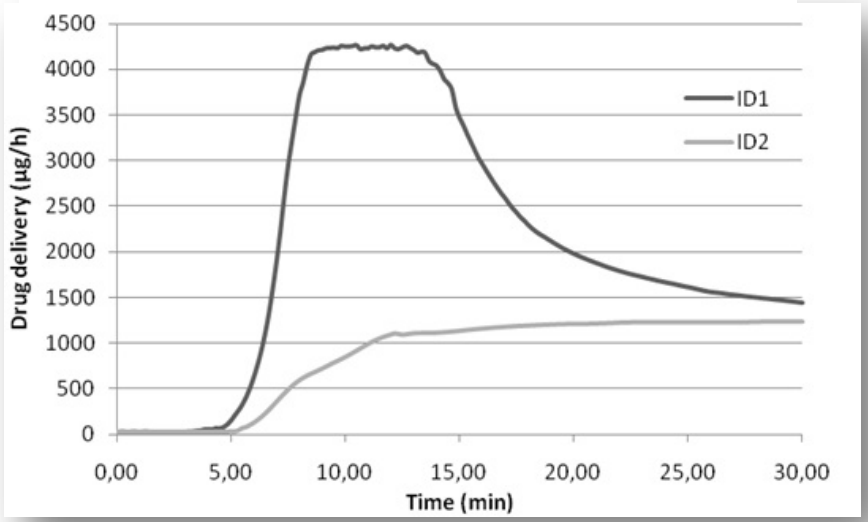
Perfusion de noradrénaline

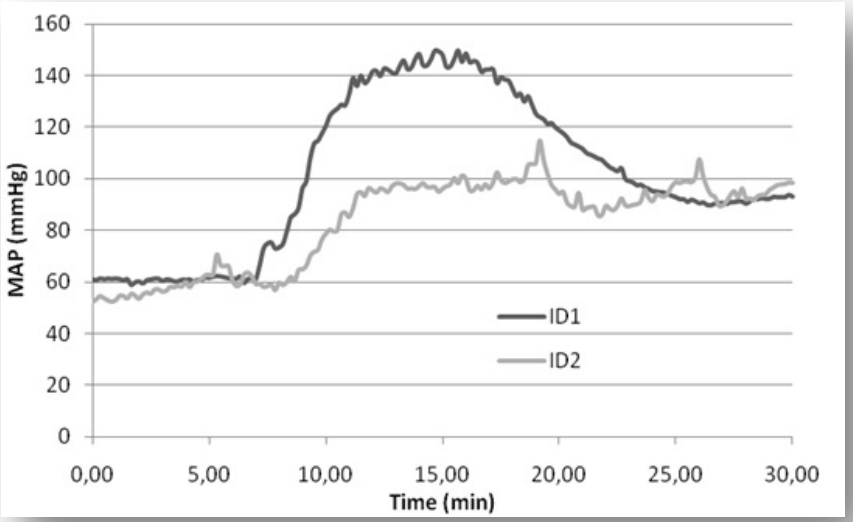
Impact des dispositifs en Y

- NA 2 mL/h 0,5 mg/mL et SSI 8mL/h – n=4





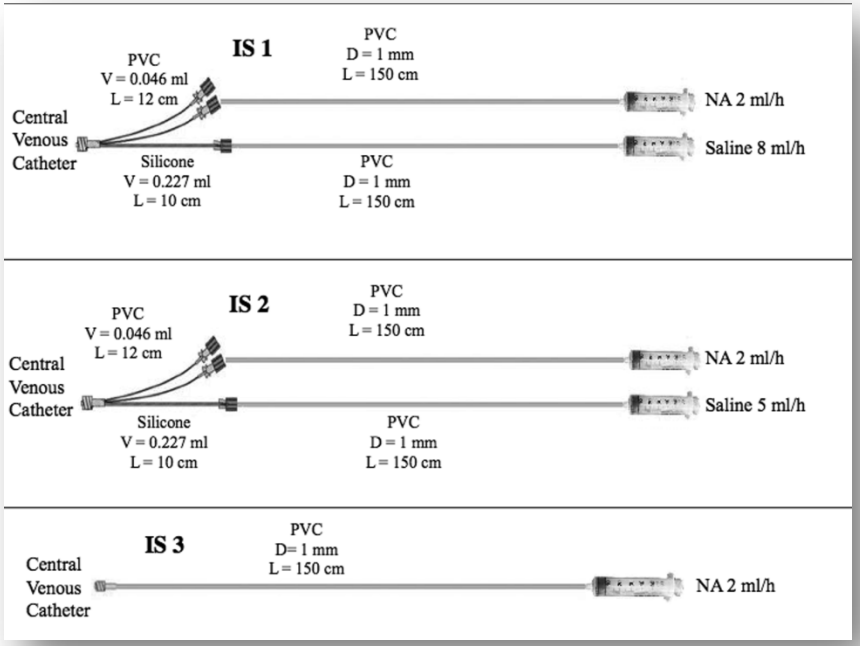


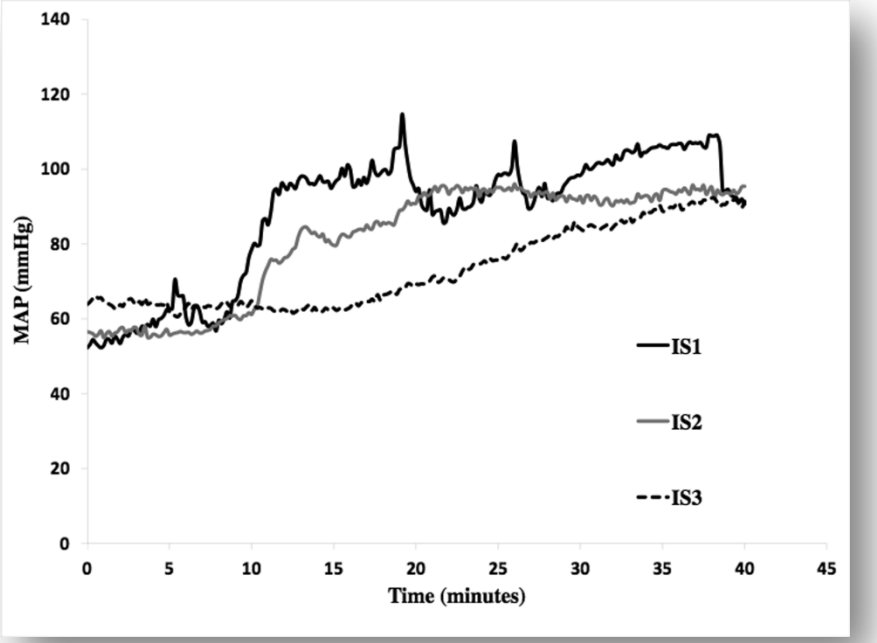


Genay S et al, ASA Chicago, 2011

Comparaison ligne directe vs. Y

- 37 patients





Genay S et al, ESA 2012 et AFAR 2013

Comparaison ligne directe vs. Y

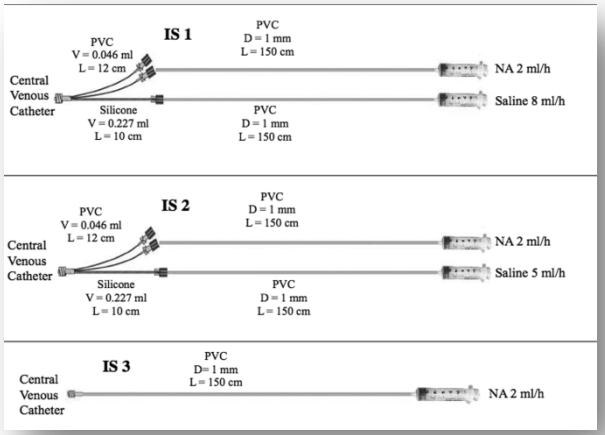
	IS 1 (n = 15)	IS 2 (n = 13)	IS 3 (n = 9)
Time to obtain & maintain MAP over 65 mmHg during 30 minutes	14:00* [9:20 – 26:10]	19:10** [12:20 – 27:20]	34:10 [23:10 – 62:30]

Results are median values min:sec [min – max].

Times to obtain and maintain an MAP greater than 65 mmHg were significantly different according to the infusion method ($p = 0.00032$).

* Significant difference versus IS3 ($p < 0.0001$)

** Significant difference versus IS3 ($p < 0.0001$)



Genay S et al, ESA 2012 et AFAR 2013

Optimisation des procédures

Protocolisation du changement de seringue

Catecholamine changeover-induced hemodynamic incidents

	Phase 1	Phase 2	*P* value
Dobutamine	11/162 (7)	3/214 (1)	0.006
Dopamine	21/62 (34)	10/106 (9)	<0.001
Norepinephrine	46/207 (22)	15/155 (10)	0.002
Epinephrine	0/4 (0)	0/3 (0)	-
Total	78/435 (18)	28/478 (6)	<0.0001

Data expressed as the number of incidents/number of changeovers (%).

Nature of incidents

	Phase 1 ($n = 78$)	Phase 2 ($n = 28$)
Decrease in systolic blood pressure >20 mmHg	49 (63)	12 (43)
Increase in systolic blood pressure >20 mmHg	28 (36)	15 (54)
Decrease in heart rate >20 beats/min	1 (1)	0 (0)
Increase in heart rate >20 beats/min	0 (0)	1 (3)
Arrhythmia	0 (0)	0 (0)

Data expressed as the number (%) of incidents.

Argaud L et al, Crit Care. 2007

Automatisation des relais

Utilisation d'une station de perfusion vs. quick change

1329 changements de seringue

Table 2 Characteristics of the changeover of vasoactive infusion pumps. CVIP, changeover of vasoactive infusion pumps. *Data are expressed as the mean (SD). †After χ^2 test. ‡After Friedman's test

	Number of CVIP *n* (%)			Dose* ($\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$)			Flow rate* ($ml\ h^{-1}$)		
	Phase 1	Phase 2	*P*-value†	Phase 1	Phase 2	*P*-value‡	Phase 1	Phase 2	*P*-value‡
Norepinephrine	483 (71)	536 (83)	<0.001	0.7 (0.5)	0.9 (0.9)	<0.001	5.5 (2.9)	6.2 (3.7)	<0.001
Dobutamine	183 (27)	83 (13)		8.8 (4.5)	6.8 (2.8)	<0.001	6.5 (2.9)	5.1 (1.5)	<0.001
Epinephrine	15 (2)	29 (4)		1.0 (0.6)	3.4 (2.3)	<0.001	5.3 (2.4)	14.3 (9.8)	<0.001

Table 4 Nursing time dedicated to the changeover of vasoactive infusion pumps. Data are expressed in seconds as mean (SD). *After Friedman's test

	Phase 1 (*n*=681)	Phase 2 (*n*=648)	*P*-value*
Norepinephrine	318 (209)	131 (71)	<0.001
Dobutamine	282 (90)	138 (62)	<0.001
Epinephrine	387 (331)	123 (39)	<0.001
All catecholamines	310 (189)	131 (69)	<0.001

Cour M et al, BJA 2013

Automatisation des relais

Utilisation d'une station de perfusion vs. quick change

1329 changements de seringue

Table 3 Changeover of vasoactive infusion pump-induced haemodynamic incidents. MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; bpm, beats per minute. Data are expressed as number (%) of incidents

	Phase 1	Phase 2	*P*-value
Norepinephrine	*n*=483	*n*=536	
ΔMAP>15 mm Hg	76 (16)	51 (10)	<0.01
ΔHR>15 bpm	31 (6)	21 (4)	0.09
ΔHR or ΔMAP	96 (20)	64 (12)	<0.001
Dobutamine	*n*=183	*n*=83	
ΔMAP>15 mm Hg	10 (5)	2 (2)	0.35
ΔHR>15 bpm	29 (16)	5 (6)	0.03
ΔHR or ΔMAP	37 (20)	6 (7)	0.01
Epinephrine	*n*=15	*n*=29	
ΔMAP>15 mm Hg	4 (27)	3 (10)	0.21
ΔHR>15 bpm	1 (7)	1 (3)	>0.99
ΔHR or ΔMAP	4 (27)	3 (10)	0.21
Total	*n*=681	*n*=648	
ΔMAP>15 mm Hg	90 (13)	56 (9)	<0.01
ΔHR>15 bpm	61 (9)	27 (4)	<0.01
ΔHR or ΔMAP	137 (20)	73 (11)	<0.001

Cour M et al, BJA 2013

Prévention de la perfusion de particules

- Etude monocentrique prospective PICU

Characteristics	Control group ($n = 406$)	Filter group ($n = 401$)	P value[a]	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)[b]	3.89 (2.96–4.81)	2.98 (2.33–3.63)	0.025	
Duration of mechanical ventilation (h)[b]	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

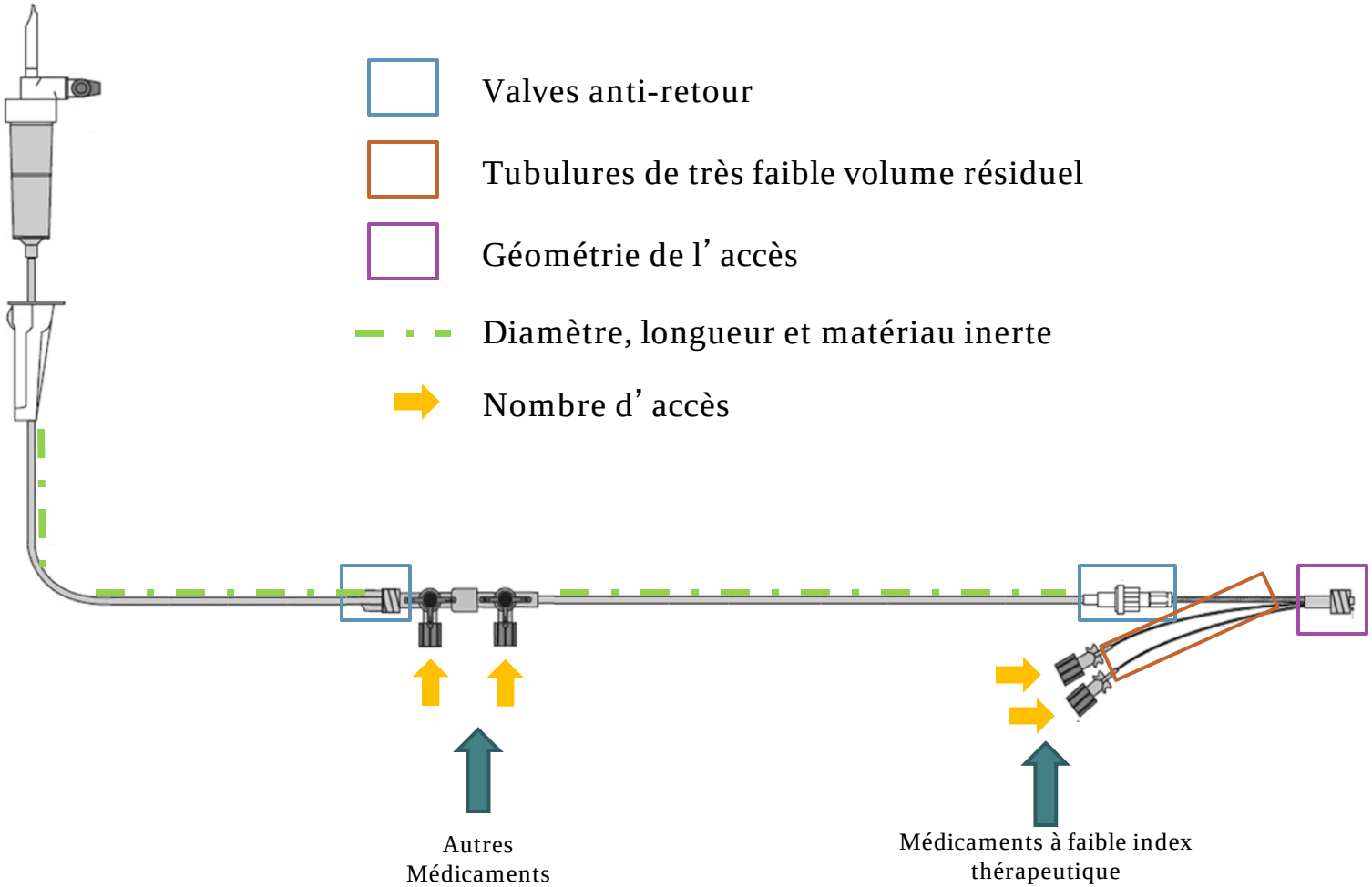
[a] P values were calculated using Pearson's Chi-Square test, Fisher's exact test or log-rank test as indicated

[b] Data are presented as the median with the range given in parenthesis

Jack T et al, Intensive Care Med 2012

Quelles conséquences en pratique?

Optimisation des dispositifs

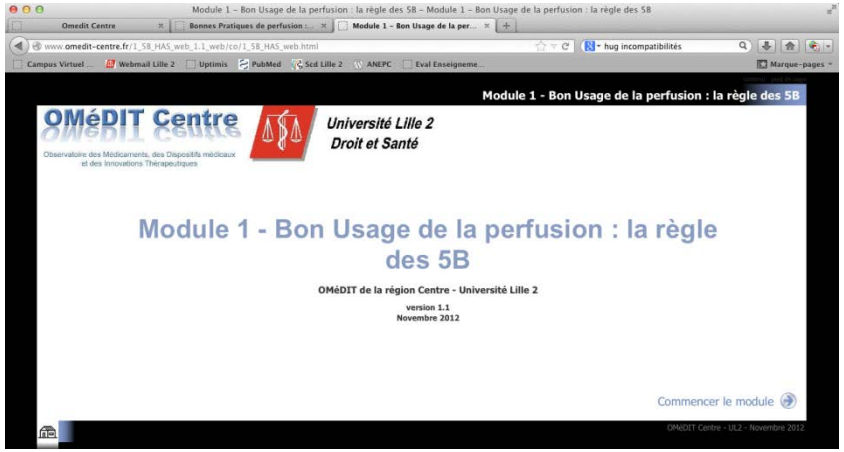


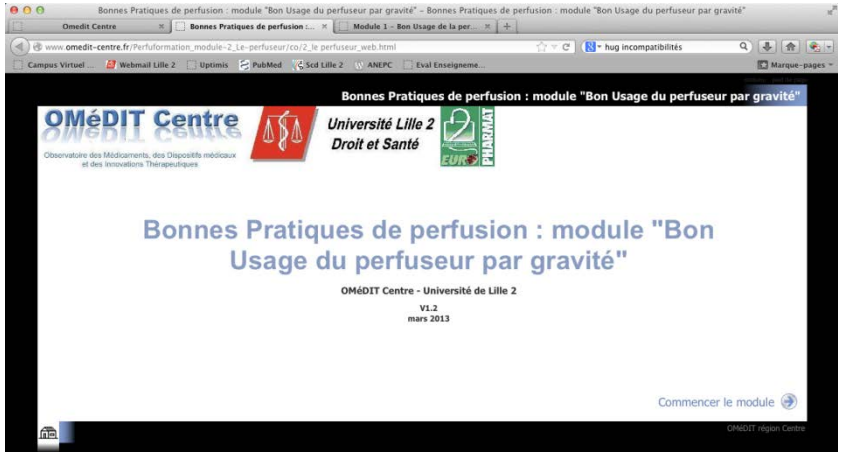
Optimisation des dispositifs

Edelvaiss-Multiline®™ is a patented new device and protected design from Doran International

Importance de la formation

- Outils d'autoformation en ligne
  - Site de l'Omedit Centre
  - http://www.omedit-centre.fr/index.html





Approche collégiale

- Intérêt de la collaboration
  - Médecin
  - Infirmier
  - Pharmacien
- Intérêt de prendre en compte le parcours du patient (chirurgie – bloc – réanimation – SI)

Remerciements

- Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière (Université Lille 2)
  - Maxime Perez, Stéphanie Genay, Aurélie Foinard, Damien Lannoy, Christine Barthélémy, Nicolas Simon, et Pascal Odou
- Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Poitiers
  - Bertrand Debaene
- Soins Intensifs Péri-Opératoires, CHRU de Lille
  - Arnaud Alluin, Sabine Ethgen et Gilles Lebuffe
- Groupe perfusion du CHRU de Lille
  - Marie Longueville, Christian Erb et Sébastien Neuville
- Société Doran International
  - Philippe Buisson