

Er legemidlene compatible?

Terapien ved sykehusene blir stadig mer kompleks og ofte skal flere legemidler gis intravenøst samtidig. Da kommer spørsmålene: Kan disse legemidlene gis i Y-sett? Kan parenteral ernæring (PN) gå i samme løp som et eller flere legemidler? Vil disse legemidlene felle ut? Kan vi blande alt i samme infusjonspose? Vi ser partikler i infusjonsslangen, hva kan konsekvensene bli?

Vigdís Staven Berge¹, Katerina Nezvalova-Henriksen², Niklas Nilsson^{2,3}, Yvonne Andersson⁴, Jørgen Brustugun² og Ingunn Tho³

1. Sykehusapoteket Oslo, Ullevål, Sykehusapotekene HF

2. Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet, Sykehusapotekene HF

3. Farmasøytisk institutt, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo

4. Sykehusapotekene HF

E-post: vigdis.staven.berge@sykehusapotekene.no

HOVEDBUDSKAP

Inkompatibilitet kan gi utfelling, emulsjonsdestabilisering, kjemisk nedbryting og toksiske nedbrytningsprodukter. Utfelling har forårsaket emboli og dødsfall.

Ved håndtering av kompatibilitets-spørsmål brukes oppslagsverk med kompatibilitetsdata, teoretiske vurderinger samt vurdering av alternative administrasjonsmåter. Det mangler data for mange kombinasjoner.

Kompatibilitet er et stadig aktuelt tema i sykehus, og farmasøytene er viktige rådgivere.

Pasienter på intensivavdelinger behandles ofte med mange intravenøse legemidler samtidig, i løpet av en dag kan det dreie seg om mer enn 15–20 stykker (1). På sengeposter er antallet legemidler ikke nødvendigvis like høyt, men antall intravenøse innganger kan være begrenset, og væskerestriksjon kan være en kompliserende faktor.

Dersom parenterale legemidler, ernæring eller infusjonsvæsker blandes og noen av innholdstoffene ikke er compatible, kan det oppstå utfelling, destabilisering av emulsjoner og dråpevekst, kjemisk nedbryting av virkestoff og/eller dannelse av toksiske forbindelser. Partikkeldannelse/utfelling kan gi kateterokklusjon og terapivikt, tromboflebitt, avleiringer i organer som hjertet, nyrer, lever og lunger

og immunologiske reaksjoner (2–5). Fatale embolier er rapportert (4–5).

Når mange legemidler skal gis, i kombinasjon med få intravenøse innganger, står man derfor overfor en utfordrende situasjon. Ofte er det sykepleierne som tar et valg med hensyn til hvilke kombinasjoner som skal gå i hvilke løp. I de fleste tilfeller haster det å finne løsninger, og dessverre er det ofte mangel på faktabasert kunnskap på dette området.

PREVALENS OG KLINISKE KONSEKVENSER

Prevalens av inkompatible kombinasjoner har blitt undersøkt i noen studier. I en kanadisk studie undersøkte man hvilke intravenøse legemidler som ble gitt samtidig til kritisk syke barn ved to ulike intensivavdelinger (6). De fant at 9 % av kombinasjonene var inkompatible, og for 21 % manglet kompatibilitetsdata. En annen studie ved en pediatrik avdeling i Brasil, konkluderte med at for cirka 85 % av barna i studien var det minst én potensielt inkompatibel kombinasjon blant de forordnede legemidlene (7). Disse var i kategoriene mangler kompatibilitetsdata (93,4 %), utfelling/turbiditet (6,2 %) og kjemisk degradering (0,4 %). En norsk studie fra nyfødtavdelinger konkluderte også med at det er mangel på data for hele 74 % av legemiddelkombinasjonene som ble gitt (1).

Kliniske studier som tar for seg effekten av inkompatibilitet er av etiske grunner ikke gjennomførbare, men det finnes noe data fra dyreforsøk (8–10) og kasuistikker (2–5). Dødsfall er rapportert ved utfelling av kalsiumfosfat i parenteral ernæring (4), og utfelling av ceftriakson-kalsium ved blanding av antibiotikumet ceftriakson og parenterale

løsninger med kalsium (5). Som følge av dette har Food and Drug Administration (FDA) advart mot å gi ceftriakson og kalsium samtidig, selv om det gis via ulike infusjonsslanger til de minste barna. Dette er nå beskrevet i preparatomtalene for ceftriakson (11).

Det er også sannsynlig at problematikken knyttet til kompatibilitet er underrapportert (2). Effekter av inkompatibilitet kan maskeres av pasientens underliggende sykdom, eller at man ikke assosierer en forverrelse i pasientens tilstand med selve administreringen av legemidlene, og uheldige kombinasjoner av disse (2). Det kan være en utfordring at symptomer på emboli er de samme enten det dreier seg om en trombe eller en legemiddelutfelling. Sannsynligvis løser noen utfelling seg opp igjen i kontakt med blod og dets nøytrale pH, men foreløpig har vi ingen dokumentasjon på dette. I en norsk studie fant man at 27 % av intensivpasienter fikk venøs tromboembolisme – til tross for at de fikk tromboseprofylakse. Man kan spekulere i om inkompatibilitet kan være en del av årsaken (12).

INKOMPATIBILITET – TYPER OG ÅRSAKER

Det er flere typer og årsaker til inkompatibilitet. Tabell 1 gir ulike eksempler på dette. Hjelpstoffer kan også påvirke kompatibilitet, dette er lite studert og er ikke dekket i tabellen.

Inkompatibilitet kan oppdages visuelt, for eksempel som synlige partikler (figur 1A), eller i form av turbiditet, gassdannelse eller fargeendring. Inkompatible kombinasjoner kan imidlertid også være vanskelig å oppdage uten egnede instrumenter og

Tabell 1. Eksempler på forhold som kan gi inkompatibilitet (ikke utførmende). PN = parenteral ernæring.

Årsak til inkompatibilitet	Beskrivelse	Eksempler
pH, pKa og buffersalter	<p>Cirka 90 % av legemidler er svake syrer/baser, og best løselighet oppnås ved pH-verdier hvor legemidlet er ladet. Legemidler på uladet form kan felle ut (13) for eksempel hvis legemidler formulert med ulik pH blandes.</p> <p>Amfolytter (både basiske og sure grupper i molekylet) er minst løselige ved sitt isoelektriske punkt (like mange positive som negative ladninger) (13).</p> <p>En syre og en base kan binde seg til hverandre på grunn av motsatt ladning og felle ut (13).</p> <p>Væsker med stor bufferkapasitet påvirker løselighet til legemidler dersom pH i bufferen er ugunstig i forhold til pKa for legemidlet (endres fra ionisert til ikke-ionisert form) (14).</p>	<p>Furosemid (pH 8–9.3) i blanding med ondansetron (pH 3.3–4) gir utfelling (15). Aciklovir (pH ≈ 11) feller ut i PN (pH 5–7) (15–16).</p> <p>Ampicillin er minst løselig ved sitt isoelektriske punkt (pH 4.9) (13).</p> <p>Ringer-Acetat, aminosyreløsninger og PN har høy bufferkapasitet og er ofte uegnet som fortynningsvæsker. NaCl 0.9 % og glukose 5 % har lav bufferkapasitet og er ofte gode oppløsningsvæsker for legemidler (14). Obs! Sterkere glukoseløsninger kan ha bufferkapasitet.</p>
Flerverdige ioner	<p>Flerverdige ioner som kalsium, magnesium og fosfat kan danne tungtløselige forbindelser (13, 17).</p> <p>Flerverdige ioner kan danne komplekser med legemiddelmolekyler (13, 5).</p>	<p>Kalsium og fosfat kan felle ut i PN. Risiko påvirkes av: pH og bufferkapasitet (økt risiko ved pH ≥ 7.2), konsentrasjoner av saltionene, saltform (uorganiske saltformer feller lettere ut enn organiske), temperatur og tid (økt risiko ved høy temperatur – Obs! Barn i kuvøse) (4, 17, 18). Eksempler på andre væsker med kalsium eller fosfat: <i>Ringer-Acetat, Glukosel, Benelyte, Tribonat, Monokalium fosfat, Calcium-Sandoz, kalsiumklorid.</i></p> <p>Utfelling av ceftriakson-kalsium (5, 13).</p>
Fortynning av co-solventer (for eksempel: propylenglykol, etanol, cremophor, polysorbat, emulsjoner og liposomer)	<p>Økt risiko for utfelling ved fortynning av dårlig vannløselige legemidler formulert med co-solventer (løselighetsfremmende stoffer), fordi effekten av co-solventen reduseres ved lavere konsentrasjoner (13).</p>	<p>Diazepam, lorazepam, etoposid og paklitaksel kan felle ut ved fortynning (13).</p>
Utsalting	<p>Legemidler kan saltes ut av løsning med høye ione-konsentrasjoner på grunn av sterkere bindinger mellom ioner og vann (ione-dipol) enn vann og organiske molekyler (dipol-dipol) (13).</p>	
Hydrolyse-/redoksreaksjoner og andre former for kjemisk nedbryting	<p>Kan over tid føre til nedbryting av virkestoff og/eller dannelse av toksiske nedbrytningsprodukter (13–14).</p>	<p>Amider, estere, iminer og laktamer (hydrolyse). Katekolaminer (redoksreaksjoner) (13–14). Reaksjonene er mest aktuelle ved lang kontaktid (for eksempel ved flere legemidler i samme pose), mindre aktuelle for Y-sett.</p> <p>Betalaktamantibiotika og aminoglykosider kan inaktivere hverandre i blanding (19).</p>
Destabilisering av olje-i-vann-emulsjoner	<p>Positivt ladete elektrolytter/molekyler eller syre (H⁺-ioner / lav pH) nøytraliserer den negative ladningen på oljedråpenes overflate og gir dråpevekst på grunn av redusert elektrostatisk frastøting mellom dråpene (20). Stabiliteten påvirkes også av oljetype, emballasje, temperatur og råvarer.</p>	<p>TPN, propofol (21) og diazepam er formulert som olje-i-vann-emulsjoner.</p>
Diverse	<p>Utfellingsreaksjoner mellom sporelementer eller mellom sporelementer og aminosyrer i PN (22).</p> <p>Reaksjoner med vitaminer (22).</p> <p>Reaksjoner mellom ulike typer antibiotika (23).</p>	<p>Utfelling mellom cystein og kobber (22) kan danne brune utfellinger på in-line-filter.</p> <p>Askorbinsyre kan oksidere til oksalat og felle ut med kalsium (22). Retinol kan degradere ved eksponering for lys eller interagere med emballasjen (22).</p> <p>Ulike betalaktamantibiotika kan felle ut med Vancomycin ved blanding (23).</p>

analyser, for eksempel ikke synlige partikler (< cirka 50 µm) og tidlige faser av emulsjonsdestabilisering (16, 18) (figur 1B). Partikler som er større enn diameteren til de minste kapillærene (omkring 4 µm) kan øke risikoen for emboli (24).

RISIKOREDUSERENDE TILTAK OG HÅN- TERING AV KOMPATIBILITETSSPØRSMÅL

Alternativer til å gi legemidler i samme løp/pose:

Man bør tilstrebe å ikke blande flere legemidler i samme løp/pose hvis mulig. Alternativer til å blande kan være å:

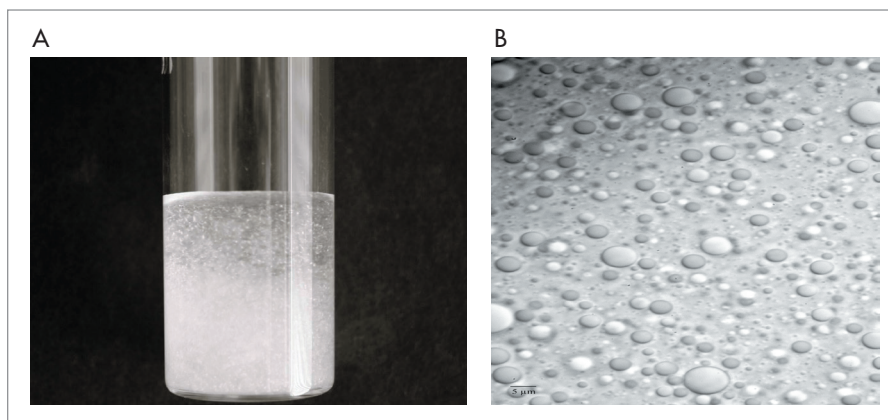
- Stoppe pågående infusjon midlertidig og skylle før og etter administrasjon av annet legemiddel. Pass også på kompatibilitet mellom legemiddel og skyllevæske.
- Sette inn flere/andre løp (perifert venekateter (PVK), sentralt venekateter (SVK), multilumenkateter). Et multilumenkateter (flerløpskateter) er et venekateter hvor det er to eller flere separate løp i en slange. Væsker som gis i separate løp, løper hver for seg, og kommer ut på ulike steder langs kateteret slik at de ikke er i kontakt. Hvert løp/lumen regnes som et eget løp (barnas små vener tåler imidlertid ikke store multilumenkatetre).
- Vurdere alternative administrasjonsmåter (bolus, intramuskulært, peroralt/sonde, transdermalt, rektalt). Husk å ta høyde for dosekonvertering mellom ulike administrasjonsformer.
- Vurdere alternativt, beslektet legemiddel.

Å blande legemidler i samme kateterløp («lumen») eller infusjonspose er ofte en form for off label-bruk (bruk utenfor godkjent preparatomtale) som medfører et særlig ansvar og usikkerhet.

Teoretisk vurdering av kompatibilitet:

I mangel på kompatibilitetsdata kan teoretiske vurderinger være nyttige. Punkter som er relevante å vurdere er eksempelvis:

- Effekter av pH og buffere. pH til to legemidler som skal gis i samme løp/infusjonspose bør som en tommelfingerregel ikke være mer enn 1–2 enheter fra hverandre. For å øke løseligheten bør pH være to enheter over eller under pKa, for henholdsvis svake syrer eller baser (13–14). En må også være oppmerksom på tilstedeværelse av buffersalter og hvilket pH-område de virker i (eksempler: acetat, laktat, karbonat, trometamol og fosfat), da disse i stor grad bestemmer pH i en løsning og påvirker dermed løselighet (13–14, 16). Henderson-Hasselbalchs likning (likning 1) kan brukes til å beregne hvilken pH en blanding må ha for at en gitt mengde legemiddel skal



Figur 1. A) Utfelling mellom parenteral ernæring (uten lipidemulsjon) og aciklovir. B) Destabilisert emulsjon med dråpevekst (1000x forstørrelse i lysmikroskop) (25).

Foto/illustrasjon: Vigdis Staven Berge

Tabell 2. Eksempler på kilder til kompatibilitetsdata. Det anbefales å sette seg inn bruker-manualer og forord til kildene.

Kilde	Kommentar
SPC (Summary of product characteristics)	Se spesielt under punkt 4.2 og 6.2.
Andre produsentdata på forespørsel	Noen produsenter kan ha tilleggsdata som ikke kommer frem av SPC som kan etterspørres.
Originalartikler	Det er først og fremst via originalartiklene en får kjennskap til hvilke analysemetoder og testbetingelser som er brukt. Noe som er viktig å vite noe om for å kunne vurdere om kompatibilitetsdataene kan brukes i en gitt situasjon.
Handbook on Injectable Drugs («Trissel»)	Tilgjengelig via Medicines Complete eller i bokform. Sammendrag av kompatibilitetsdata fra originalartikler. Finner i tillegg info i legemiddelmonografiene. Amerikansk kilde.
IBM Micromedex – IV Compatibility	Tilgjengelig via Helsebiblioteket. Sammendrag av kompatibilitetsdata fra originalartikler. Amerikansk kilde.
Lokale og nasjonale blandekort og kompatibilitetstabeller	Sammenfattet informasjon utarbeidet på bakgrunn av tilgjengelig litteratur. Noen av disse er i form av lokale prosedyrer.
Diakonhjemmets elektrolyttveileder	Nyttig verktøy for blandbarhet og administrering av elektrolytter.
Stabilis	Fransk database. Sammendrag av kompatibilitetsdata som oversettes til 24 ulike språk. www.stabilis.org/
NeoFax/Pediatrics	Tilgjengelig via Helsebiblioteket. Brukes mye i nyfødtmiljøet. Inneholder også noe informasjon om kompatibilitet.

være oppløst (14). Løselighetsverdier, pH- og pKa-verdier kan for eksempel hentes fra legemiddelkjemibøker, Handbook on Injectable Drugs, Clark's Analysis of Drugs and Poisons, PubChem, DrugBank, Ph. Eur, IBM Micromedex og i legemidlenes Summary of product characteristics (SPC) o.l. Erfaringsmessig er verdiene imidlertid ikke alltid lett tilgjengelige.

Likning 1: Henderson-Hasselbalchs likning

For svake syrer: $pH = pKa + \log \frac{S-So}{So}$

For svake baser: $pH = pKa - \log \frac{S-So}{So}$

Der So = løselighet av uionisert legemiddel i vann, S = total konsentrasjon av legemiddel (ionisert + uionisert).

- Identifisere funksjonelle grupper i legemiddelmolekylet og vurdere sannsynlige reaksjonsmekanismer ut fra allmenne kjemiske prinsipper.
- Tilstedeværelse og effekter av bestemte hjelpestoffer (her er imidlertid lite konkret informasjon tilgjengelig). Noe informasjon kan finnes i for eksempel SPC og Pharmaceutical Excipients, men det kan likevel være lite konkret informasjon om effekter i forhold til kompatibilitet.

Kilder til kompatibilitetsdata og bruk av disse:

Mange reaksjoner kan ikke enkelt forutsies ut fra teori alene, og man trenger kompatibilitetsdata hvor relevante blandinger er testet. Det er imidlertid mangel på kompatibilitetsdata for mange legemiddelkombinasjoner, og studiene omfatter ofte kun to og to komponenter (legemiddel + legemiddel, legemiddel + PN, legemiddel + fortynningsvæske), mens man i virkeligheten trenger å blande flere komponenter. Studiene er i tillegg av varierende kvalitet, og motstridende resultater er ikke uvanlig (26). Det finnes i dag ingen standard for kompatibilitetstesting med hensyn til hvilke metoder som skal brukes og hva som skal settes som akseptkriterier for testresultatene (16, 26). Vurdering av data er derfor utfordrende, og man må være oppmerksom på forutsetningene dataene bygger på før man bruker dem. Under følger noen eksempler på viktige faktorer som bør vurderes:

Konsentrasjon: De undersøkte legemiddelkonsentrasjonene må være i samme område som det som skal gis. Ekstrapolering er usikkert fordi både høyere og lavere konsentrasjoner kan gi inkompatibilitet (13) (tabell 1).

Fortynningsvæske: Undersøkte fortynningsvæsker må være relevante og kompatible med alle legemidler som skal blandes.

Kontaktid (tiden hver komponent er i kontakt med hverandre i et løp eller i en pose): Undersøkte kontaktider (observasjonstid) må være relevante for den kliniske situasjonen. I Y-sett er kontaktiden ofte angitt til å være cirka 1–60 minutter avhengig av infusjonshastighet (18, 26, 27), muligens lengre hos de minste barna. For tester av Y-sett-kompatibilitet bør observasjonstiden være minst 1–4 timer (16, 27). For tilsetninger i pose er relevant observasjonstid avhengig av lagrings- og brukstid. Kjemisk nedbryting er mindre aktuelt for Y-sett, men kan være aktuelt ved tilsetning i pose (18, 26). Betydelig nedbryting av virkestoff angis gjerne som $\geq 10\%$ (14). Resultater fra Y-sett-tester bør ikke uten videre ekstrapoleres til tilsetning i pose og motsatt, da ulike konsentrasjoner og kontaktider oppstår.

Blandingsforhold: Blandingsforholdet bestemmes av infusjonshastighetene. Ofte er undersøkelser basert på 1:1-forhold – det vil si at legemidlene gis med lik infusjonshastighet (ml/time), noe som sjelden er tilfellet i klinisk praksis.

Saliform: Undersøk hvilken saliform av legemiddel som er testet.

PN-sammensetning: Sammenlikn PN-sammensetningen som er undersøkt i studiene med det som skal gis til aktuell pasient. PN-blandinger er komplekse og sammensetningen varierer mye. Vær spesielt oppmerksom på mengder av kalsium og fosfat, disse elektrolyttenes kilder (uorganisk versus organisk), samt pH i blandingen (se tabell 1).

Legemiddelproducent/-hjelpestoffer: Undersøk hvilket generika som er brukt i studien og aktuelle hjelpestoffer. Her kan det være utfordrende å finne komplett informasjon, særlig om mengdeforhold.

Analysemetoder: Vurder analysemetodene. Ofte er kun visuelle metoder brukt. Det er ofte nødvendig å bruke flere metoder for å oppdage inkompatibilitet (16, 18), for eksempel måling av subvisuelle partikler og turbiditet, da ikke alle inkompatibiliteter kan oppdages visuelt. For emulsjoner må analysemetodene si noe om emulsjonsstabilitet (måling av dråpestørrelser). For Y-sett må fysikalsk-kjemisk kompatibilitet være undersøkt, for tilsetning i pose – der kontaktiden er lengre – må både fysikalsk-kjemisk og kjemisk kompatibilitet bestemmes.

Temperatur: De fleste tester er gjort ved romtemperatur. Obs! I kuvøse kan legemidler bli eksponert for temperaturer over romtemperatur. For eksempel feller kalsiumfosfat lettere ut jo høyere temperaturen er (17).

Emballasje: Emballasjen brukt i testene kan være relevant, og data er ikke nødvendigvis overførbare mellom studiene og en konkret situasjon. For eksempel PVC versus polypropylen.

Motstridende data: Sprikende konklusjoner i ulike studier er et varsko, og blanding må anses som risikabelt.

Kompatibilitetsdata kan finnes i ulike kilder (tabell 2). Flere av kildene baserer sine konklusjoner på samme studier.

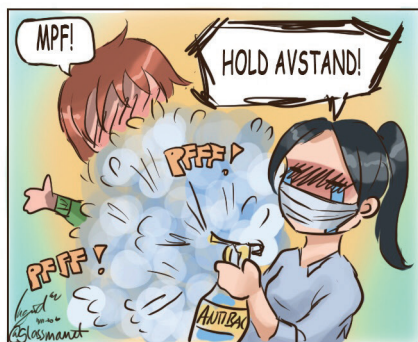
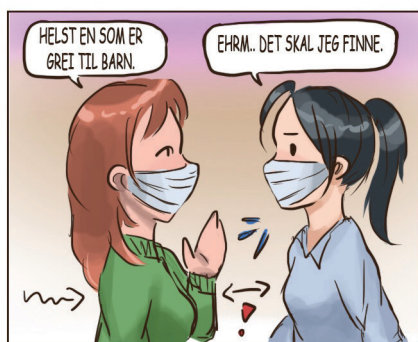
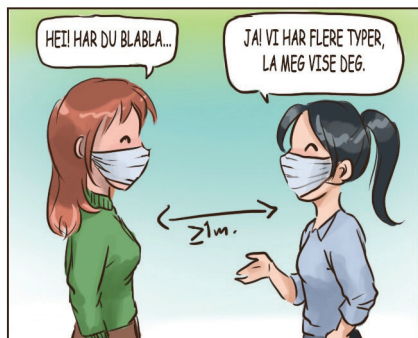
Bruk av in-line-filter:

Bruk av in-line-filter er en viktig sikkerhetsventil (2, 16, 18, 28) for å oppdage inkompatibilitet. Slike filter har liten porestørrelse og kobles på infusjonslinjen nærmest mulig pasienten. Filteret reduserer risikoen for partikkeleksponering og bidrar til å varsle om inkompatible kombinasjoner (2). Det er viktig å gjøre sykepleier oppmerksom på at dersom filteret går tett, kan dette skyldes inkompatibilitet. For parallellinfusjoner er det anbefalt å bruke filter med porestørrelse på henholdsvis 1.2 μm og 0.22 μm for blandinger med og uten fett (28). Før bruk må man finne egnet filtertype og undersøke at legemidlene tåler filtrering (28). Noen legemidler kan adsorberes til filteroverflaten, men dette er sjelden av betydning ved legemiddelkonsentrasjoner over 5 mcg/ml (28).

Kompatibilitet mellom parenterale legemidler er et uoversiktlig og krevende felt, hvor konsekvensene trolig er underdiagnostiserte. Det er et stort behov for kvalitetssikrede kompatibilitetsdata tilpasset den kliniske hverdagen i Norge, da tilgjengelige data ofte ikke er direkte overførbare og teoretiske vurderinger er vanskelige å gjennomføre. Det er lite trolig at terapien på sykehusene blir mindre kompleks i fremtiden, men med mer og god forskning er det håp om at kompatibilitetsspørsmål blir lettere å løse. Både i Tromsø og Oslo er det forskning på kompatibilitet (16, 21, 25). Ser vi til vårt naboland Sverige, har Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg igangsatt et prosjekt med å sammenstille, validere og gjøre tilgjengelig kompatibilitetsdata i en egen database (29), og Sykehusapotekene HF har et pågående samarbeid med dem. ▶

HOLD AVSTAND!

MUNNBIND ELLER ET, SELV OM DE FLESTE ER FLINKE ER DET ALLTID EN ELLER ANNEN SOM IKKE HAR SKJØNT GREIA.



VI SPRAYER IKKE FOLK MED DESINFEKSJON, VI BER DEM HOLDE AVSTAND. MEN NOEN GANGER ER DET VELDIG FRISTENDE.

© Ingrid Landfald Røen 2021

LITTERATUR/KUNNSKAPSGRUNNLAG

Litteratursøk via SciFinder, relevante oppslagsverk, forfatternes egen forskning og erfaring.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Kalikstad B, Skjerdal Å, Hansen TWR. Compatibility of drug infusions in the NICU. Arch Dis Child 2010; 95: 745–8.
2. Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6: 319–25.
3. Doessegger L, Mahler H-C, Szczesny PR et al. The Potential Clinical Relevance of Visible Particles in Parenteral Drugs. J Pharm Sci 2012; 101: 2635–44.
4. Hill SE, Heldman LS, Goo EDH et al. Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996; 20: 81–7.
5. Bradley JS, Wassel RT, Lee L et al. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events. Pediatrics 2009; 123: e609–13.
6. Gaetani M, Frndova H, Seto W et al. Concurrent intravenous drug administration to critically ill children: Evaluation of Frequency and compatibility. J Crit Care 2017; 41: 198–203.
7. Leal KDB, Leopoldino RWD, Martins RR et al. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. Einstein 2016; 14: 185–9.
8. Driscoll DF, Ling P-R, Quist WC et al. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. Clin Nutr 2005; 24: 105–13.
9. Driscoll DF, Ling P-R, Andersson C et al. Hepatic Indicators of Oxidative Stress and Tissue Damage Accompanied by Systemic Inflammation in Rats Following a 24-Hour Infusion of an Unstable Lipid Emulsion Admixture. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33: 327–35.
10. Lehr H-A, Brunner J, Rangoonwala R et al. Particulate Matter Contamination of Intravenous Antibiotics Aggravates Loss of Functional Capillary Density in Postischemic Striated Muscle. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 514–20.
11. SPC Ceftriaxon Fresenius Kabi. www.legemiddelverket.no. (Lest 15. juli 2019).
12. Beitland S, Wimmer H, Lorentsen T et al. Venous thromboembolism in the critically ill: A prospective observational study of occurrence, risk factors and outcome. Acta Anaesthesiol Scand 2019; 63: 630–8.
13. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 348–57.
14. Lundgren PG, Landersjö L. Incompatibility and stability problems associated with intravenous admixtures: a survey. J Clin Hosp Pharm 1980; 5: 279–97.
15. Handbook on injectable drugs. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. Tilgjengelig fra: www.medicines-complete.com. (Lest 17. april 2019).
16. Staven V, Wang S, Grønlie I et al. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. Nutr J 2016; 15: 29. doi: 10.1186/s12937-016-0149-x.
17. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phospho-

hate compatibility: Revisited again. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 73–80.

18. Newton DW. Y-Site Compatibility of Intravenous Drugs With Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 297–9.
19. Wallace SM, Chan LY. In vitro interaction of aminoglycosides with beta-lactam penicillins. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 274–81.
20. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. Int J Pharm 1990; 66: 1–21.
21. Nilsson N, Nezvalova-Henriksen K, Tho I. Emulsion Stability of Different Intravenous Propofol Formulations in Simulated Co-Administration with Remifentanyl Hydrochloride. Pharm Technol Hosp Pharm 2019; 4: 77–87.
22. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and Stability of Additives in Parenteral Nutrition Admixtures. Nutrition 1998; 14: 697–706.
23. Reverdy V, Ampe E, Hecq J-D et al. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. J Antimicrob Chemother 2013; 66: 1179–82.
24. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A et al. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrition admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 1177–83.
25. Staven V. Y-site compatibility testing of intravenous drugs and total parenteral nutrition. Establishment of a test program and study of mixtures relevant for children. Doktoravhandling. Tromsø: Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, 2015.
26. Kanji S, Lam J, Johanson C et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. Crit Care Med 2010; 38: 1890–8.
27. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF et al. Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999; 23: 67–74.
28. Bruk av filter hos barn. www.legemidler-tilbarn.no. (Lest 16. april 2019).
29. Colldén H, Teimori K, Asadian R. Blandbarhet av intravenösa läkemedel behöver uppmärksammas. Läkartidningen 2015; 46: 1–4.

Manuskriptet ble mottatt 12. desember 2019 og godkjent 14. desember 2020.