

Bijlage Fysische aspecten van Multi-infusie

Bij multi-infusie worden meerdere pompen, infuuslijnen en toebehoren gecombineerd tot één toedieningssysteem. Dit leidt tot complexe interacties tussen pompen, lijnen en hulpstukken, die invloed hebben op de uiteindelijke dosering van geneesmiddelen. Al in het Risicoprofiel Infusietechnologie (Vaartjes, 2008) werd gewezen op de noodzaak om deze risico's in kaart te brengen. Concrete handvatten voor hoe dat moest ontbraken echter.

Deze bijlage biedt inzicht in de fysische mechanismen die de dosering beïnvloeden, zoals dode volumes, uitspoeleffecten, compliantie en weerstand. Begrip van deze effecten is essentieel voor veilige toepassing van multi-infusie, zeker bij kritische geneesmiddelen.

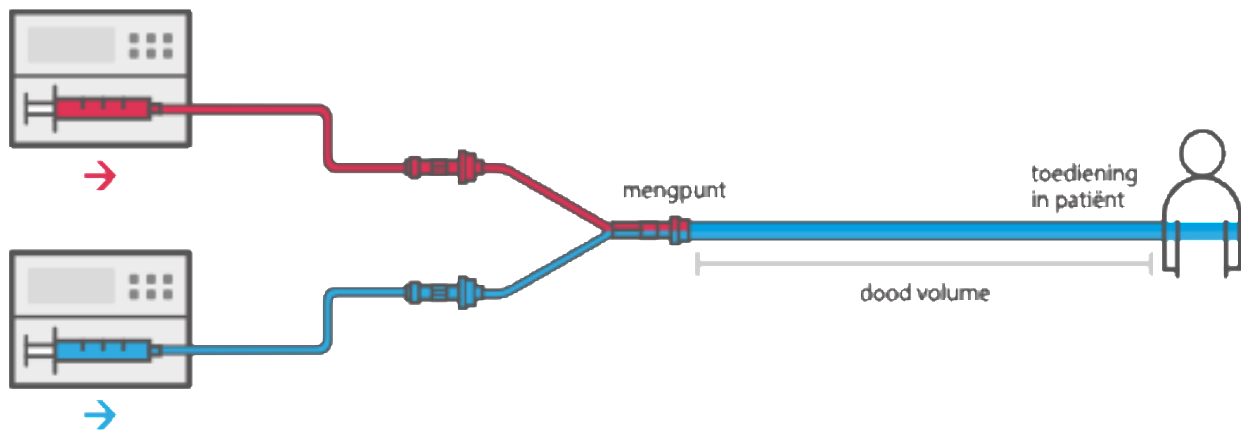
Binnen het Europese onderzoeksproject Metrology for Drug Delivery (Batista et al., 2023) is onderzocht hoe vloeistoffen zich mengen in multi-infusie toedieningsystemen en hoe dit de concentratie van toegediende middelen beïnvloedt. Hiervoor zijn testopstellingen ontwikkeld. Hoewel dit waardevolle inzichten oplevert, is praktische toepassing in de kliniek beperkt: het doorrekenen van een specifieke opstelling kost geld en moeite, en het is niet zeker of die opstelling representatief is voor de meest gebruikte praktijk.

Deze bijlage beoogt zorgverleners bewust te maken van de fysische aspecten van multi-infusie en laat zien hoe beïnvloeding van dosering ontstaat. Aan de hand van illustraties uit de E-learning van de European Society of Intensive Care Medicine worden de belangrijkste principes toegelicht (Timmerman et al., 2017).

1. Dode tijd/ dood volume

Het dode volume of gemeenschappelijk volume wordt gedefinieerd als het volume tussen het mengpunt en het uitstroompunt in de patiënt (d.w.z. het uiteinde van de katheter). Dit volume bevindt zich meestal in een infuuslijn of kranenblok met meerdere infusies, zie figuur 1 voor een grafische weergave van een infuuslijn gevuld met een blauw middel waar een tweede pomp met een rood middel op wordt aangesloten.

Figuur 1. principe van dood volume



Tekening uit Timmerman e.a. (2017), ESICM Academy

Op het moment dat het rode middel wordt gestart, wordt de vloeistof waarmee de katheter is gevuld toegediend in de bloedbaan. Deze vloeistof heeft nog niet de verhouding van dosering van de samenstellende middelen maar bestaat volledig uit het blauwe middel.

Het dode volume heeft veel gevolgen. Een van de gevolgen is dat het tijd kost voordat medicatie het dode volume is gepasseerd, waardoor er een vertraging optreedt voordat de patiënt de medicatie krijgt: de aanlooptijd. Deze vertraging is evenredig met het dode volume en de stroomsnelheid van alle pompen samen.

2. Uitspoeleffect

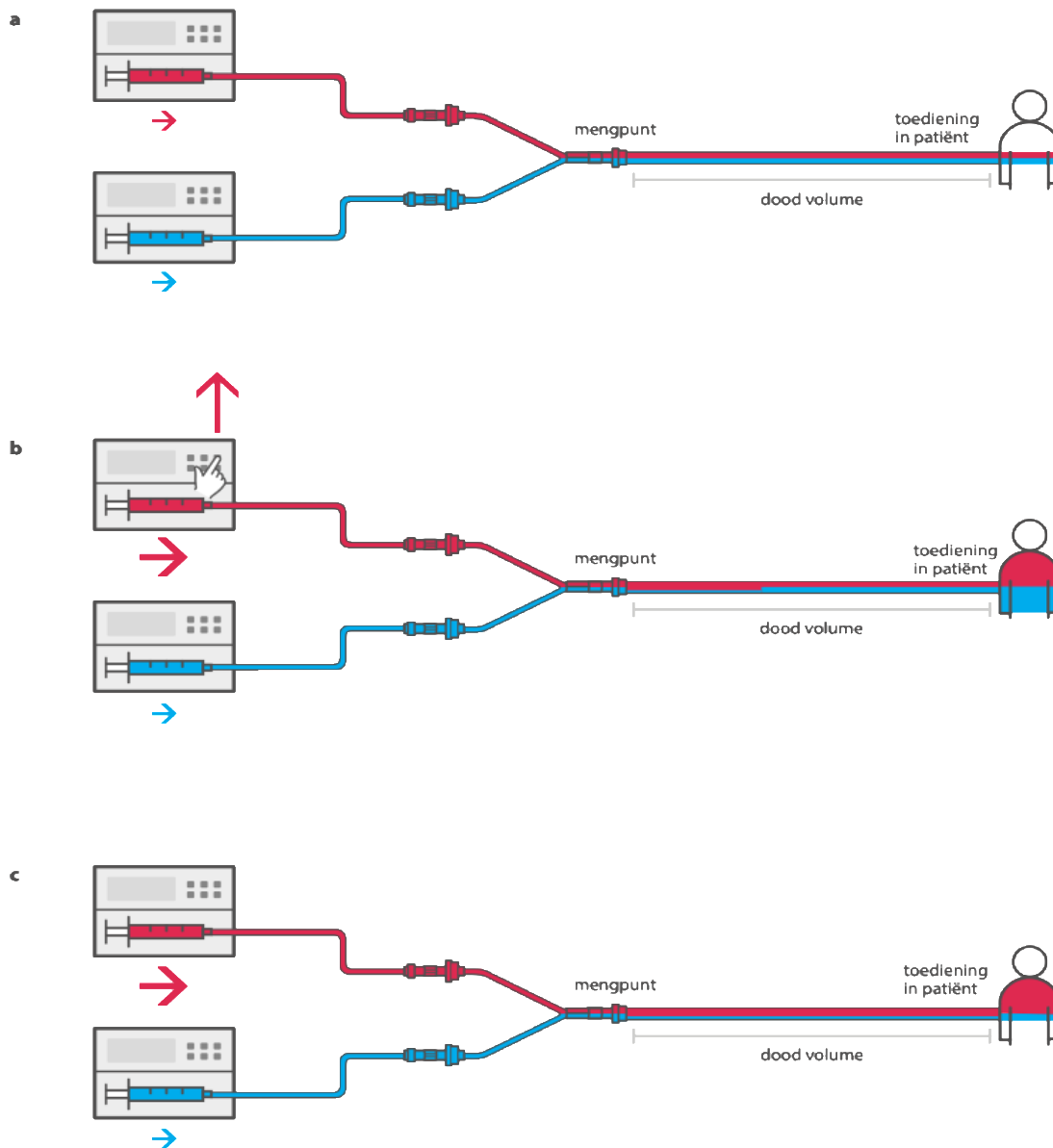
Naast aanlooptijd is ook het zogenaamde uitspoeleffect bij multi-infusie (Konings et al., 2017) van belang. Het uitspoel-effect of “push-out” effect vindt plaats doordat de samenstelling in het gecombineerde volume vanaf het mengpunt tot de uitgang van de katheter gedurende de dode tijd nog gelijk is aan de samenstelling op het moment dat de verandering werd aangebracht. Zo zal als een middel gestopt wordt het betreffende middel nog steeds toegediend worden tot het dode volume is uitgespoeld, maar met een lagere snelheid. Vooral wanneer er een groot verschil is tussen de loopsnelheid van de samenstellende middelen en er snel werkende en kritische middelen worden gebruikt, kan dit tot gevaarlijke schommelingen van de dosis leiden.

Het uitspoeleffect wordt nader toegelicht in figuur 2 aan de hand van een multi-infusie opstelling met twee pompen, waarmee een rood en een blauw geneesmiddel worden toegediend.

In situatie (a) zijn de toedieningssnelheden van rood en blauw gelijk. Nadat de toedieningssnelheid van rood is verhoogd (situatie b), is te zien dat er 'meer rood' in het mengpunt sijpelt. Het dode volume (tussen het mengpunt en de uitstroom naar de patiënt) is echter nog steeds gevuld met 50%

rood en 50% blauw. Dit betekent dat hoewel deze 'verkeerde' verhouding van rode en blauwe medicijnen nog steeds in het dode volume zit, er te veel blauw per tijdseenheid wordt afgeleverd. Dit komt omdat de gecombineerde toedieningssnelheid van rood en blauw in deze nieuwe situatie hoger is. Na een tijdje is het dode volume in de nieuwe samenstelling gepasseerd en worden de juiste hoeveelheden toegediend (situatie c).

Figuur 2. Uitspoeleffect



Twee pompen met verschillende vloeistoffen worden initieel met dezelfde snelheid toegediend (a). Vervolgens wordt het rode middel opgehoogd en de ingestelde toedieningssnelheid verhoogd. Eerst wordt dan zowel het rode als het blauwe middel in hogere dosering toegediend (b). Na de dode tijd worden beide middelen met de bedoelde dosering toegediend (c)

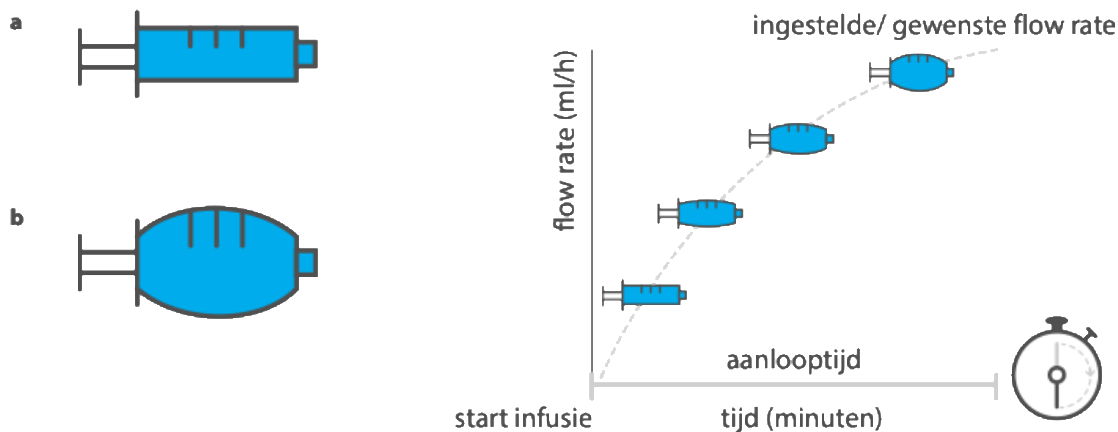
Effecten van compliantie, mechanische speling en weerstand op de toedieningssnelheid

Ook zonder dood volume kan er een aanlooptijd optreden. In de klinische praktijk, vooral bij lage toedieningssnelheden, zijn compliantie en mechanische speling bepalend voor de betrouwbaarheid van geneesmiddeltoediening. Spuiten kunnen onder druk vervormen, waardoor de start van de infusie vertraagt. Moderne pompen proberen dit te ondervangen met functies zoals FastStart, die mechanische speling reduceren. Toch blijkt uit onderzoek (Baeckert, 2020) dat deze technieken in de praktijk niet altijd voldoende zijn.

Daarnaast verhogen componenten zoals terugslagkleppen en filters de hydraulische weerstand van het systeem. Dit vereist extra druk om een constante flow te handhaven. De diameter en lengte van het toedieningssysteem zijn hierbij cruciaal: hoe kleiner de diameter, hoe hoger de benodigde druk. Vooral terugslagkleppen en filterdisks staan bekend om hun hoge weerstand.

Bij het starten van een pomp vervormt het systeem onder druk. Een deel van de kracht wordt aanvankelijk omgezet in vervorming, pas daarna wordt een stabiel volume bereikt en de vloeistof toegediend met de ingestelde toedieningssnelheid (zie figuur 3).

Figuur 3. Invloed van compliantie op aanlooptijd



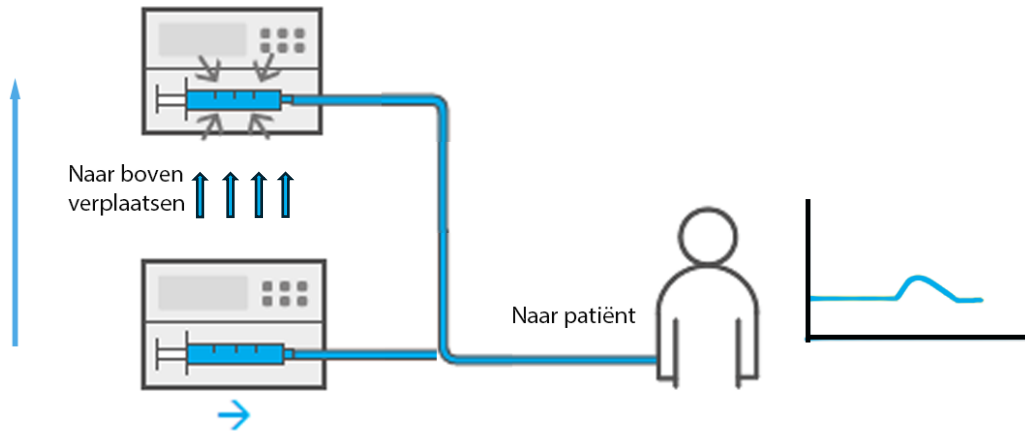
Effecten van verandering in hydrostatische druk

Tijdens een lopende infusie bestaat er altijd een drukgradiënt tussen de pompzijde en het patiëntcompartiment, waardoor vloeistof met de ingestelde toedieningssnelheid richting de patiënt wordt voortgestuwd. Wanneer de pomp echter in verticale richting wordt verplaatst, verandert de hoogte van de vloeistofkolom ten opzichte van de patiënt. Hierdoor verandert de hydrostatische druk in het totale toedieningssysteem. Dit effect lijkt onschuldig, bijvoorbeeld bij patiënttransport of het wisselen van een spuit, maar kan leiden tot ongewenste bolusvorming of onderbreking van de toediening. Bij het omhoog verplaatsen van de pomp neemt de druk in de (omhoogverplaatste) spuit af ten opzichte van het aanprikpunt.

Deze drukverandering is tijdelijk, maar kan door de compliantie van spuit, plunjermechanisme en lijn leiden tot significante afwijkingen in de effectieve toediening.

Bij het omhoog verplaatsen van de pomp wordt de druk aan patiëntzijde relatief hoger ten opzichte van de pomp (zie figuur 4 voor het effect in één pomp).

Figuur 4. Invloed van verticale verplaatsing op de toedieningsnelheid

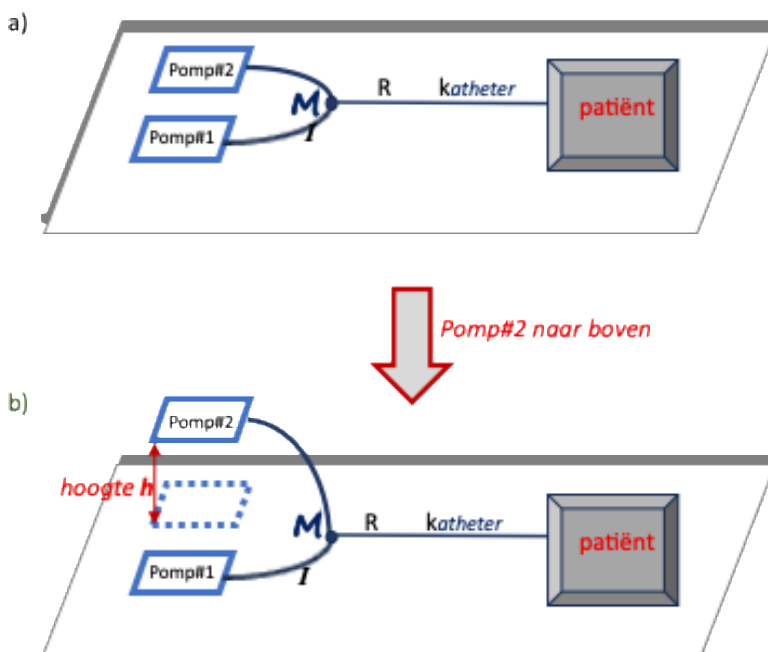


Bij een verticale verplaatsing in geval van multi-infusie gebeurt het volgende (zie figuur 5): Als de weerstand van de aanvoerlijnen vanaf twee samen lopende pompen naar het mengpunt M (aan het begin (linkerkant) van de infuuslijn) verwaarlozen is ten opzichte van I.R, dan is in situatie (a) de druk in beide aanvoerlijnen, en dus ook binnenin de spuit, gelijk aan

$$P_M(a) = I.R$$

Als we nu echter pomp#2 omhoog verplaatsen met een hoogte h , dan ontstaat er zeer kortstondig een druk $P_M(b) = P_M(a) + \rho g h$ in pomp#1 en in het mengpunt M, waarbij ρ de massadichtheid van de vloeistof (water) is, en g de valversnelling, en h de hoogte.

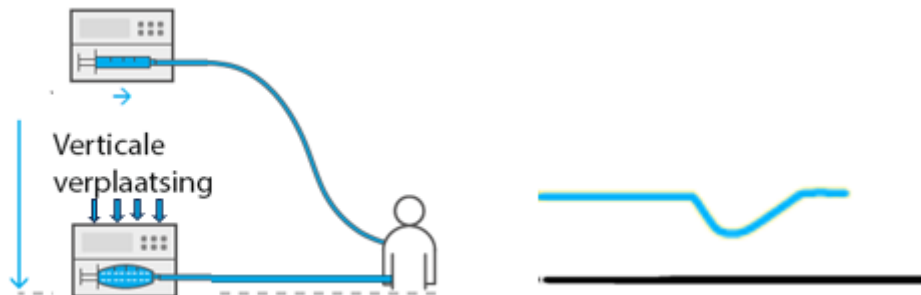
Figuur 5. Invloed van verticale verplaatsing op een multi-infusie systeem



De resulterende drukverandering veroorzaakt een kortdurende volumeverplaatsing vanuit de elastische componenten van het toedieningssysteem: de spuit, de infuuslijn en ook de pompen geven een klein deel van hun opgeslagen volume af. Dit resulteert in een bolus, waarvan de grootte afhankelijk is van onder meer de spuitdiameter, de totale compliantie van het toedieningssysteem en de ingestelde toedieningssnelheid. Omdat spuitenpompen de toedieningssnelheid uitsluitend op basis van de verplaatsing reguleren, wordt deze extra volumestroom niet geregistreerd. Zodra een nieuw druk-volume evenwicht is bereikt, stabiliseert de effectieve toedieningssnelheid weer op de ingestelde waarde. Dit mechanisme is uitgebreid beschreven in experimenteel werk van Weiss et al., waarin bolusvorming zichtbaar wordt na verticale verplaatsing van de pomp en sterk correleert met de compliantie van het gebruikte spuit-lijnsysteem. (Weiss 2000, 2023)

Het omgekeerde treedt op wanneer de pomp omlaag wordt gebracht: de druk aan patiëntzijde wordt relatief lager, waardoor vloeistof terug het systeem in kan bewegen. Dit kan leiden tot een periode van verminderde of afwezige netto toediening totdat het drukvolume-evenwicht hersteld is. Dit verschijnsel wordt in dezelfde onderzoeken zichtbaar als een verlengde zero-delivery time, vooral bij grotere spuiten en lage toedieningssnelheden (Neff et al., 2001).

Figuur 6. Invloed van verplaatsing naar beneden op de toedieningssnelheid



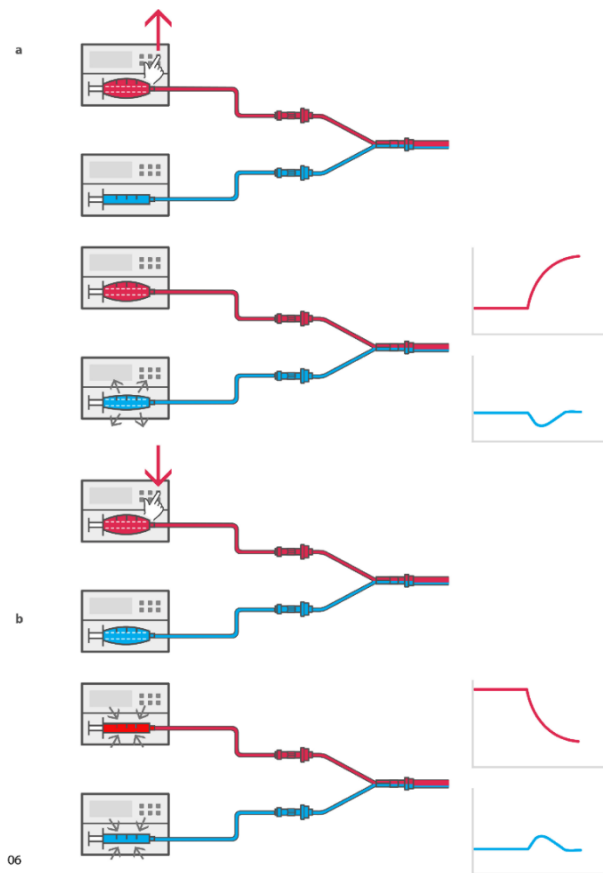
Beoogde toedieningssnelheid en afwijkingen ten opzichte van ingestelde waarde

De ingestelde toedieningssnelheid kan tijdelijk afwijken door compliantie-effecten: een deel van de voortbewogen vloeistof vergroot het systeemvolume in plaats van direct te worden toegediend. Dit is vooral relevant bij lage toedieningssnelheden, waar de verhouding tussen systeemvervorming en toegediend volume groot is. De mate van afwijking hangt af van de combinatie van compliantie en weerstand: hoe groter het product van beide, hoe groter de impact op de dosering.

In figuur 7 is te zien wat er gebeurt wanneer de toedieningssnelheid van één van twee samenlopende middelen (rode vloeistof) wordt verhoogd. De druk in de rode spuit stijgt, wat leidt tot een aanlooptijd. Tegelijkertijd neemt de druk toe in de tak van de blauwe vloeistof, waardoor het volume daar toeneemt. Een deel van de blauwe vloeistof vult dit extra volume, waardoor de druk daalt en de dosering tijdelijk te laag is. De omgekeerde situatie wordt weergegeven in figuur 4b. De toedieningssnelheid van de rode vloeistof wordt nu verlaagd, de druk neemt af en de dosering van de blauwe vloeistof is tijdelijk te hoog.

De grootte en duur van een schommeling zijn afhankelijk van de totale compliantie van het systeem en de weerstand die de vloeistof ondervindt wanneer deze door het toedieningssysteem beweegt. Hoe groter het product van compliantie en weerstand, des te groter het effect op de dosering.

Figuur 7. Effect van het verhogen van toedieningssnelheid op toediening bij 2 samenlopende middelen



Conclusie

De betrouwbaarheid van de infusietoediening wordt beïnvloed door een samenspel van fysische factoren: dode tijd, compliantie, mechanische speling, weerstand en hydrostatische druk. Deze factoren kunnen leiden tot aanlooptijd, afwijkingen in de toedieningssnelheid en klinisch relevante doseringsschommelingen. Vooral bij lage toedieningssnelheden en hoog potente geneesmiddelen kunnen deze grote risico's met zich mee brengen (Trim & Roe, 2004). Inzicht in deze effecten is dan ook essentieel voor veilige toepassing van infusietechnologie.

De klinische relevantie van deze effecten hangt af van de verhouding tussen beoogde toedieningssnelheid en het extra toegediende volume, de aard en concentratie van het geneesmiddel. In complexe settings zoals de neonatologie kunnen deze afwijkingen substantiële risico's vormen (Krysiak et al., 2024).

Literatuur

- Elsa Batista, Hugo Bissig, Annemoon Timmerman, Chris Mills, Anders Nieman, John Morgan, Vania Silverio, FINAL PUBLISHABLE REPORT MeDDII - Metrology for drug delivery, Geraadpleegd via: <https://zenodo.org/records/7657953> , 2023.
- Konings MK, Snijder RA, Radermacher JH, Timmerman AM. Analytical method for calculation of deviations from intended dosages during multi-infusion. *Biomed Eng Online*. 2017 Jan 17;16(1):18. doi: 10.1186/s12938-016-0309-4. PMID: 28095851; PMCID: PMC5240402.
- Krysiak K, Cleary B, McCallion N, O'Brien F. The effect of patient's body weight, infusion connection point, and infusion pump position on intravenous multi-infusion drug delivery at low infusion

- rates suitable for premature neonates. *J Pharm Pharmacol*. 2024 Jan 6;76(1):34-43. doi: 10.1093/jpp/rgad108. PMID: 38041860.
- Neff TA, Fischer JE, Schulz G, Baenziger O, Weiss M. Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):287-91. doi: 10.1007/s001340000784. PMID: 11280650.
- Annemoon Timmerman, Roland Snijder, Paul Klaver, Pieter Feddema, Cor Kalkman, Petra Lemmers, Agnes van den Hoogen, Erik Koomen, Teus Kappen, Elsa Batista, Harm Tido Petter, Anders Niemann, Andreia Furtado, Sander Onur, Alex Rem, Maria do Ceu Ferreira, European Society of Intensive Care Medicine. (2017). Infusion Pumps – e-learning module. ESICM Academy. Geraadpleegd via: <https://academy.esicm.org/mod/emodulepage/view.php?id=3477> [academy.esicm.org].
- Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: the double pumping or piggyback technique-part one. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004 Jun;20(3):153-60. doi: 10.1016/j.iccn.2004.02.006. PMID: 15157933.
- Vaartjes S.R. (NVKF), Timmerman A.M.D.E. (NVKF), Bastin F.H. (NVKF), Franken M. (NVKF), Teirlinck C.J.P.M. (TNO), Risicoprofiel Infusietechnologie, gezamenlijke werkgroep Infusietechnologie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF) en TNO Kwaliteit van Leven, 12 juni 2008.
- Weiss M, Fischer J, Neff T, Baenziger O. The effects of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps. *Anaesthesia*. 2000 Nov;55(11):1094-8. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01550.x. PMID: 11069336.
- Weiss M, Wendel-Garcia PD, Grass B, Buehler PK, Kleine-Brueggeney M. Effect of vertical pump position on start-up fluid delivery of syringe pumps used for microinfusion. *Paediatr Anaesth*. 2023 Dec;33(12):1099-1107. doi: 10.1111/pan.14750. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37668096.