

Filter in der Infusionstherapie: Randomisierte Studie belegt Reduktion von Komplikationen

Hardy-Thorsten Panknin

Jack T et al. *In-line filtration reduces severe complications and length of stay on a pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. Intensive Care Med online doi:10.1007/200134-012-2539-7*

Intravenöse Infusionen gehören nicht nur auf Intensivstationen, sondern auch in anderen akutmedizinischen Bereichen zur alltäglichen Behandlungsroutine. Mit den Infusionslösungen gelangen dabei auch unzählige Kleinstpartikel in den Blutkreislauf der Patienten. Sie stammen zum Teil bereits aus der Fabrikation der parenteralen Lösungen. Es hat sich gezeigt, dass besonders die heute aufgrund des Kostendrucks bevorzugten Billig-Präparate aus Schwellenländern einen hohen Anteil von partikulären Verunreinigungen enthalten. Aber auch beim Anstechen bzw. Aufbrechen von Injektionsflaschen, Kunststoffampullen oder Brechampullen aus Glas können kleinste Partikel in das Gebinde gelangen und unbeabsichtigt mit aufgezogen werden. Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde nachgewiesen, dass auf diese Weise bei erwachsenen Intensivpatienten täglich bis zu 1 Million Kleinstpartikel ins Gefäßsystem infundiert werden [1].

Umso mehr erstaunt es, dass die Verwendung der seit vielen Jahren kommerziell auf dem Markt angebotenen In-line-Infusionsfilter bislang von Experten nie eindeutig propagiert wurde. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass klinische Vorteile von Infusionsfiltern vor allem in einer Reduktion von katheterassoziierten Infektionsraten gesucht wurden, die für diese Produkte allerdings durch Studien nicht belegt werden konnten. In einer prospektiven klinischen Studie aus Hannover wurde jetzt erstmals eindeutig belegt, dass schwerwiegende Komplikationen unter einer Intensivtherapie um ca. 25 % seltener auftreten, wenn die infundierten Lösungen direkt vor der Einleitung in den Patienten kontinuierlich filtriert werden [2].

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt. Studienort war die interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation eines deutschen Maximalversorgungskrankenhauses. Eingeschlossen wurden alle Kinder unter 18 Jahren, die im Studienzeitraum (Februar 2005 bis September 2008) stationär aufgenommen wurden. Ausschlusskriterien waren:

- Erwartete Aufenthaltsdauer von <48 Stunden
- Vor/bei Aufnahme durchgeführte Reanimation
- Vorherige Rekrutierung für eine andere Studie
- Kinder, bei denen keine intravenöse Therapie erforderlich war.

Randomisierung

Vor Aufnahme in die Studie wurde für jedes Kind das schriftliche Einverständnis des oder der Erziehungsberechtigten eingeholt. Von insgesamt 2542 während des Studienzeitraums aufgenommenen Kindern blieben aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien 1147 Kinder, welche randomisiert werden konnten. Die Randomisierung erfolgte durch ein Computerprogramm in 2 Gruppen:

Gruppe 1: In dieser Gruppe wurde in den Infusionsweg direkt vor dem letzten patientennahen Dreiwegehahn ein In-line-Infusionsfilter mit einer positiv geladenen Membran mit einer Porengröße von 0,2 µm eingebaut (ELD96LLCE/NEO96E, Fa. Pall, Dreieich). An dem patientenseitig davor gelegenen Dreiwegehahn, über den Fette infundiert wurden, wurde zusätzlich ein Lipidfilter mit einer Porengröße von 1,2 µm angebracht (In-

trapur Lipid bzw. Intrapur Neonat Lipid, Fa. B. Braun, Melsungen). Die Filter wurden nach spätestens 72 Stunden (0,2 µm Inline-Filter) bzw. nach 24 Stunden (1,2 µm Lipid Filter) gewechselt.

Gruppe 2: In dieser Gruppe wurden keine Filter im Infusionssystem verwendet.

Pflegepersonal und Ärzte wurden vor Aufnahme in die Studie intensiv in den Gebrauch der Filter und die Erkennung einer möglichen Blockade der Filter eingewiesen. Bei Blockade/Verstopfung mussten die Filter sofort gewechselt werden. Endpunkt der Studie war das Auftreten von relevanten Komplikationen unter intensivmedizinischer Behandlung, insbesondere eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS), Sepsis, Thrombosen, sowie akutes Leber-, Lungen-, Nieren- und Kreislaufversagen. Die Definition dieser Ereignisse erfolgte nach den Vorgaben der entsprechenden Fachgesellschaften. Sekundäre Endpunkte waren die Mortalität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, die Dauer der maschinellen Beatmung sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus.

Vor Beginn der Studie wurde das Medikamentenregime auf der Station mit der KIK-Software auf eventuell vorhandene Inkompatibilitäten untersucht und entsprechende Änderungen vorgenommen.

Ergebnisse der Studie

Nach Aufnahme in die Studie wurden 340 Kinder wieder ausgeschlossen, weil sie entweder weniger als 6 Stunden auf der Station verblieben waren (326 Kinder) oder weil die Unterlagen für die Auswertung fehlten (14 Kinder). Die Auswertung wurde daher für 807 Kinder durchgeführt.

Die demografischen Daten der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 1, die Ergebnisse im Hinblick auf die vordefinierten Endpunkte in Tabelle 2 zusammengestellt. Die Gesamtkomplikationsrate und die Rate von SIRS waren in der Filtergruppe signifikant geringer. Die Liege- und Beatmungsdauer waren signifikant kürzer. Für die anderen Endpunkte ergab sich kein signifikanter Unterschied, jedoch war bei allen einzeln aufgeführten Ereignissen jeweils ein Trend zugunsten der Filtergruppe erkennbar. Die Mortalität in der Nicht-Filtergruppe betrug 6,6 %, in der Filtergruppe 4,0 % und war damit absolut gesehen 2,6 % (relativ zu Nicht-Filtergruppe 39 %) geringer.

Schlussfolgerung der Autoren

Es handelt sich nach Auffassung der Autoren um die erste Studie, in der ein signifikanter Vorteil für eine Inline-Filtration von Infusionslösungen bzw. fetthaltigen Lösungen nicht nur im Laborversuch, sondern auch in der klinischen Behandlungssituation dargestellt

*Tabelle 1:
Demografische Daten
und Erkrankungen der
Patienten*

Variable	Gruppe 1 (Filtergruppe)	Gruppe 2 (Kontrollgruppe)	p-Wert
Anzahl Patienten	401	406	-
Alter, Jahre ± SD	6,07 ± 6,01	5,58 ± 5,59	0,23
Gewicht (kg) ± SD	23,0 ± 20,7	21,8 ± 20,1	0,43
Pädiatrischer Mortalitätsindex II (PIM II), Punkte ± SD	3,42 ± 9,14	4,14 ± 8,76	0,25
Männl. Geschlecht, n (%)	234 (58,4)	230 (56,7)	0,72
Kardiolog. Eingriff/OP, n (%)	155 (38,7)	150 (36,9)	0,66
Allgemeinchir. OP, n (%)	48 (12,0)	59 (14,5)	0,30
Neurochir. OP, n (%)	22 (5,5)	26 (6,4)	0,66
Lebertransplantation, n (%)	19 (4,7)	20 (4,9)	1,00
Nierentransplantation, n (%)	19 (4,7)	13 (3,2)	0,28
Andere OPs, n (%)	16 (4,0)	18 (4,4)	0,60
Trauma, n (%)	43 (10,7)	34 (8,4)	0,28
Gastroenterolog. Erkrankung, n (%)	37 (9,2)	37 (9,1)	1,00
Hämatolog./onkolog. Erkrankung, n (%)	21 (5,2)	24 (5,9)	0,76

SD, Standardabweichung

Tabelle 2:
Ergebnisse der Studie

Variable	Gruppe 1 (Filtergruppe) n=401	Gruppe 2 (Kontrollgruppe) n=406	p-Wert
Primäre Endpunkte			
Alle schwerwiegenden Komplikationen, n (%)	124 (30,9)	166 (40,9)	0,003
Signifikanz nach Adjustierung für den PIM II			0,011
SIRS, n (%)	90 (22,4)	123 (30,3)	0,011
Signifikanz nach Adjustierung für den PIM II			0,026
Sepsis, n	20	27	0,313
Kreislaufversagen, n	57	60	0,593
ARDS, n	22	35	0,082
Akutes Nierenversagen, n	14	16	0,736
Akutes Leberversagen, n	7	9	0,631
Thrombose, n	6	11	0,23
Sekundäre Endpunkte			
Mortalität, n (%)	16	27	0,093
Liegedauer auf der Intensivstation, Tage*	2,98 (2,33-3,63)	3,89 (2,96-4,81)	0,025
Dauer der maschinellen Beatmung, Stunden*	11,0 (7,1-14,9)	14,0 (5,6-22,4)	0,028

* Median (Streuung). Signifikante p-Werte sind fett gedruckt
PIM II, Pädiatrischer Mortalitätsindex II (s. Tab. 1)

werden konnte. Die Häufigkeit aller schwerwiegenden Komplikationen wurde absolut gerechnet um 10 Prozent gesenkt. Bezogen auf die Rate der Komplikationen in der Kontrollgruppe als Ausgangswert wurde sie sogar um 24,5 % gesenkt. Die Rate eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) wurde relativ zum Ausgangswert in der Kontrollgruppe sogar um 26,8 % vermindert.

Die Autoren werten die Durchführung als randomisierte Studie und die relativ hohe Patientenzahl als eine Stärke der Studie. Als Nachteil bzw. Einschränkung sehen sie die Tatsache an, dass die statistische Aussagekraft („Power“) nicht darauf angelegt war, Unterschiede bei einzelnen, für sich allein gesehen relativ selten auftretenden Endpunkt-Ereignissen zu detektieren. So hätte beispielsweise die Darstellung eines signifikanten Unterschiedes der Mortalität eine doppelt so hohe Patientenzahl und damit entsprechend längere Studiendauer erforderlich gemacht.

Die Autoren erklären den Effekt der Filter mit der Vermeidung einer Einschwemmung von Kleinstpartikeln in die Endstrombahn. In der kritischen intensivmedizinischen Behandlungssituation kommt es durch Sympathikusaktivierung und ggfs. Gabe von Katecholaminen zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung lebenswichtiger Organe wie Herz, Lunge, Leber und Nieren. Wird die Kapillardurchblutung in dieser hämodynamisch in-

stabilen Behandlungssituation durch eine Partikeleinschwemmung zusätzlich beeinträchtigt, so treten klinische Komplikationen wie Lungen-, Leber- und Nierenversagen auf. Diese Komplikationen werden bei kontinuierlicher Filtration aller verwendeten Infusionslösungen signifikant reduziert. Die Autoren haben bereits früher in Laborexperimenten gezeigt, dass Kleinstpartikel, wenn sie von Gewebsmakrophagen, den sog. Fresszellen, aufgenommen werden, die Freisetzung von entzündlichen Botenstoffen beeinflussen [3]. Zu diesen Befunden passt die klinische Beobachtung, dass auch das SIRS - eine systemische Entzündungsreaktion ohne zugrunde liegende Infektion - in der Filtergruppe signifikant seltener auftrat.

Kommentar des korrespondierenden Referenten

Die Autoren der vorliegenden Studie haben zuvor eine Ex-vivo-Studie auf der gleichen Intensivstation durchgeführt. Dabei fingen sie die infundierten Partikel vor dem Eintritt in die Blutbahn der Patienten durch In-line-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm ab. Nach 72stündiger Infusionstherapie wurden die Filter entfernt und die Filtermembran elektronenmikroskopisch untersucht. Dabei zeigte sich, dass es sich um sehr verschiedenartige Partikel handelte. Einerseits waren kleinste Glassplitter erkennbar, die offenbar

beim Öffnen von Glasampullen entstanden waren. Daneben waren auch Gummipartikel aus dem Septum von Durchstechampullen sowie Kunststoffpartikel nachweisbar. Letztere stammten vermutlich aus sog. Luer-Fit- oder Abrissampullen [3]. Eine andere Studie zeigte, dass die heute in vielen Krankenhäusern aufgrund des Kostendruckes verwendeten Import-Antibiotika erhebliche Partikelverunreinigungen aufweisen können. Geprüft wurden zwei Antibiotikapräparate, die in Indien hergestellt worden waren. Beide Produkte enthielten mehr als 200.000 Partikel einer Größe zwischen 1 und 10 µm pro g Antibiotikum [4]. Diese Beimengungen stammten vermutlich aus dem Produktionsprozess, der in Schwellenländern offenbar nicht unter den gleichen Reinraumbedingungen abläuft wie in Europa und den USA. Ein in Deutschland hergestelltes Antibiotikapräparat mit dem gleichen Wirkstoff zeigte diese Partikelbeimengungen dagegen nicht [4]. Insgesamt zeigt die vorliegende Studie, dass durch die Einschwemmung von Kleinstpartikeln in die Blutbahn nicht nur ein theoretisches, sondern ein reales Risiko für die Patienten entsteht. Dass trotz der Vielzahl der Einflussfaktoren während einer Intensivtherapie ein so deutlicher Effekt der In-line-Filter gezeigt werden konnte, sollte Anlass genug sein, über den Einsatz solcher Filter nicht mehr zu diskutieren, sondern sie bei allen kritisch kranken Patienten zu verwenden.

Weiterführende Literatur

1. Mehrkens HH et al. Possibilities of material contamination due to additional injections. *Klin Anaesthesiol Intensivther* 1977; 14: 1006-113
2. Jack T et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on a pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* online doi:10.1007/200134-012-2539-7
3. Jack T et al. Analysis of particulate contaminations of infusions solution in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010; 36: 707-711
4. Schäfer SC et al. 0.2 µm in-line filters prevent capillary obstruction by particulate contaminants of generic antibiotic preparations in postischemic muscle. *Chemotherapie Journal* 2008; 17: 172-178

Korrespondierender Referent:



Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin
Badensche Straße 49
10715 Berlin
E-Mail ht.panknin@berlin.de