

IV Treprostinil patiëntenvragenlijst

Behandelende arts: _____	Behandelingscentrum: _____	
Datum invulling vragenlijst: _____	Duur IV infusietherapie: _____	
Referentie patiënt (overeenkomstig IV master patiëntenlogboek): _____	Leeftijd patiënt: _____	Geslacht patiënt: Man <input type="checkbox"/> Vrouw <input type="checkbox"/>
Formulier ingevuld door: Patiënt <input type="checkbox"/> Professionele zorgverlener (met patiënt) <input type="checkbox"/>		

Bent u, na het volgen van de training, vertrouwd met de toediening van uw infusietherapie?

Ja Nee

Hoe lang duurt het om uw medicatie te prepareren?

Minder dan 15 min 15 – 30 min 31 - 45 min 46 - 60 min meer dan 1 uur

Wast u uw handen met ontsmettende zeep voordat u uw medicatie prepareert?

Nooit Soms Vaak Altijd

Gebruikt u een waterbestendig verband om de aansluiting tussen uw katheter en de infuuslijn droog te houden tijdens het baden/douchen?

Nooit Soms Vaak Altijd

Weet u welke handelingen u dient te ondernemen als de aansluiting van uw katheter is blootgesteld aan water?

Ja Nee

Welk type verband gebruikt u rond de inbrengplaats van uw katheter?

Steriel gaas Transparant plastic verband

Hoe vaak vervangt u het verband rond de inbrengplaats van uw katheter?

Om de twee dagen Wekelijks Twee weken of meer

Welk type centrale veneuze katheter hebt u?

Hickman Broviac Groshong Ander/specificeer _____

Is uw infuuslijn al voorzien van een filter?

Ja Nee

Indien nee, brengt u een afzonderlijke filter aan bij het prepareren van een nieuwe lijn?

Nooit Soms Vaak Altijd

Gebruikt u een split septum hubsysteem om de infuuslijn met uw katheter te verbinden?

Nooit Soms Vaak Altijd

Hoe vaak vervangt u uw infuuslijn?

24 uur 48 uur Ander/specificeer _____

Hoe vaak vervangt u het reservoir van uw infuus (zak of spuit)?

Wat is de huidige infuussnelheid van uw medicatie in milliliter per uur (ml/uur)?

Stuur het ingevulde formulier terug naar:

Archemin bv (on behalf of Ferrer Internacional, S.A.)
Lange Nieuwstraat 1, B-2800 Mechelen, België
Email: pharmacovigilance@archemin.eu; Fax: +32 15 34 78 38



Bijwerking van bijzonder belang: bloedbaaninfectie geassocieerd met Remodulin® intraveneus

Initialen patiënt: _____	Geboortedatum (DD/MM/JJJJ): _____	Leeftijd: _____	Begindatum voorval (DD/MM/JJJJ): _____
Duur van Remodulin IV behandeling: _____	Behandelend arts: _____	Naam centrum: _____	
<u>Type rapport</u> (Vink aan wat van toepassing is) Initieel rapport Follow-up rapport Datum: _____	<u>Resultaat voorval</u> (Vink aan wat van toepassing is) Voorval lopende Voorval opgelost Datum: _____ Overlijden		

JA NEE WEET NIET

Werd er een bloedkweek uitgevoerd?

Indien ja, datum van monstername (DD/MM/JJJJ); geïsoleerde organisme(n); antimicrobiële gevoeligheid:

Type van centraal veneuze katheter en aantal poorten: _____

JA NEE WEET NIET

Gebruikte de patiënt een gesloten hub?

Jb j

Indien ja, specificeer type: _____

JA NEE WEET NIET

Gebruikte de patiënt een in-line 0,2 micron filter?

Werd de centrale veneuze katheter verwijderd?

Indien ja, werd de kathetertip verstuurd voor bacteriële kweek?

Indien ja, werden er pathogenen geïdentificeerd?

Indien ja, specificeer geïsoleerde organisme(n) en antimicrobiële gevoeligheid: _____

IV Treprostinil patiëntenvragenlijst

Vul samen met de patiënt deze vragenlijst in voor elke gerapporteerde bloedbaaninfectie:

Datum invulling vragenlijst (DD/MM/JJJJ):

Bent u, na het volgen van de training, vertrouwd met de toediening van uw infusietherapie?

Ja Nee

Hoe lang duurt het om uw medicatie klaar te maken?

Minder dan 15 min 15 – 30 min 31 - 45 min 46 - 60 min meer dan 1 uur

Wast u uw handen met ontsmettende zeep voordat u uw medicatie klaarmaakt?

Nooit Soms Vaak Altijd

Gebruikt u een waterbestendig verband om de aansluiting tussen uw katheter en de infuuslijn droog te houden tijdens het baden/douchen?

Nooit Soms Vaak Altijd

Weet u welke handelingen u dient te ondernemen als de aansluiting van uw katheter is blootgesteld aan water?

Ja Nee

Welk type verband gebruikt u rond de inbrenghaars van uw katheter?

Steriel gaas Transparant plastic verband

Hoe vaak vervangt u het verband rond de inbrenghaars van uw katheter?

Om de twee dagen Wekelijks Twee weken of meer

Welk type centrale veneuze katheter heeft u?

Hickman Broviac Groshong Ander/specificeer

Is uw infuuslijn al voorzien van een filter?

Ja Nee

Indien nee, brengt u een afzonderlijke filter aan bij het klaarmaken van een nieuwe lijn?

Nooit Soms Vaak Altijd

Gebruikt u een split septum hubsysteem om de infuuslijn met uw katheter te verbinden?

Nooit Soms Vaak Altijd

Hoe vaak vervangt u uw infuuslijn?

24 uur 48 uur Ander/specificeer _____

Hoe vaak vervangt u het reservoir van uw infuus (zak of spuit)?

Wat is de huidige infuussnelheid van uw medicatie in milliliter per uur (ml/uur)?

Formulier ingevuld door (alleen professionele zorgverlener):

Naam: _____

Op: _____

Handtekening: _____

Adres: _____ Beroep: _____

Woonplaats: _____ Telefoon : _____

Provincie: _____ Fax: _____

Land: _____ E-mail: _____

Terug sturen naar:

Archemin bv (on behalf of Ferrer Internacional, S.A.)

Lange Nieuwstraat 1, B-2800 Mechelen, België

E-mail: pharmacovigilance@archemin.eu; Fax: +32 15 34 78 38

Hartelijk dank voor uw hulp!

ID-nummer Ferrer-case:



Gebruik van een infuussysteem om Remodulin[®] in een ader te brengen

Informatie voor patiënten


REMODULIN[®]
treprostinil solution for infusion

 **ferrer**

Kernpunten

Er wordt u geleerd hoe u uw infuussysteem dient te gebruiken voordat u het thuis zelf gaat toepassen. U moet trainen tot u zich voldoende zeker voelt om het helemaal alleen te doen. Deze brochure dient als ondersteuning van uw training. Neem deze mee naar huis als geheugensteun voor de kernpunten en bewaar deze op een veilige plaats. Misschien kunt u deze ook aan uw familie of zorgverlener laten lezen.

Het eerste deel van het boekje is een inleiding over uw geneesmiddel en infuussysteem.

- ④ Vernieuw dagelijks de houder van uw geneesmiddel en de infuusslangen (elke 24 uur). Vernieuw uw 'gesloten-hubaansluiting' ten minste om de 7 dagen.
- ④ Schakel meteen over van het oude naar het nieuwe infuussysteem, zodat er geen pauze is in de toediening van het geneesmiddel.
- ④ Stop niet met het toedienen van uw geneesmiddel, tenzij uw arts u dit adviseert.

Het tweede deel van het boekje vertelt u hoe u uw infuussysteem zo schoon mogelijk kunt houden. Als er bacteriën in uw bloedbaan komen, kunt u ernstig ziek worden.

- ④ Controleer dagelijks op tekenen van infectie waar de slang door de huid gaat.
- ④ Houd alle systeemaansluitingen droog, omdat water vaak bacteriën bevat.
- ④ Dompel het infuussysteem niet onder in water. Ga niet zwemmen.
- ④ Vervang het verband en reinig de huid regelmatig. Met steriel transparant verband doet u dit bij voorkeur om de 7 dagen en met gaasverband ten minste om de andere dag.

Deze brochure dient als ondersteuning van uw training. Neem deze mee naar huis als geheugensteun voor de kernpunten en bewaar deze op een veilige plaats. Misschien kunt u deze ook aan uw familie of zorgverlener laten lezen. Raadpleeg uw arts of verpleegkundige als u vragen hebt.

INHOUD

1. Over uw geneesmiddel	6
④ Uw geneesmiddel	6
④ Een infuussysteem	6
④ Hoe ziet uw infuussysteem eruit	7
④ Over de pomp	8
④ Tijdens gebruik van het infuussysteem	9
2. Hoe voorkomt u een bloedbaaninfectie	10
④ Controleren op tekenen van infectie	10
④ Handen wassen	10
④ 6-stappen reinigingstechniek	11
④ Schoon werkgebied	12
④ Wanneer u uw geneesmiddelen optrekt en mengt	12
④ Uw aansluitingen droog houden	13
④ Gebruik van gesloten-hub aansluitingen	14
④ Gebruik van in-line 0,2 micron filters	14
④ Afdekken waar de slang door de huid gaat	15

1. Over uw geneesmiddel

Uw geneesmiddel

De naam van uw geneesmiddel is Remodulin. U hebt dit geneesmiddel gekregen omdat u een hoge bloeddruk hebt in de bloedvaten van uw longen. Dit wordt 'pulmonale arteriële hypertensie' of PAH genoemd.

Remodulin wordt rechtstreeks in één van uw grote, diepe aders gebracht door middel van een slang. Deze slang wordt een 'centrale veneuze katheter' (CVK) genoemd. De aders in uw hals of borst worden het meest gebruikt.

Om in uw aders te komen wordt Remodulin toegediend via een 'infuussysteem'. Deze brochure maakt deel uit van een trainingspakket over het gebruik van het infuussysteem.

Raadpleeg de bijsluiter in de Remodulin verpakking om meer te leren over uw geneesmiddel.

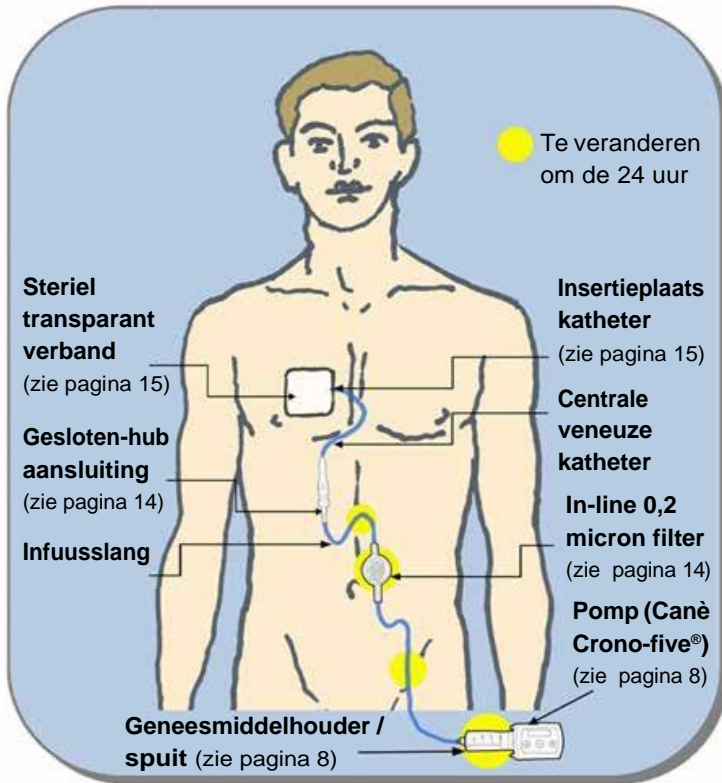
Een infuussysteem kiezen

Er zijn verschillende infuussystemen mogelijk. Uw arts zal u helpen bij het kiezen van het type infuussysteem dat het best bij u past. Het is mogelijk dat u uw geneesmiddel gedurende vele maanden of jaren op deze manier moet gebruiken; het is dus belangrijk dat u de verschaftte apparatuur zelf kunt gebruiken.

Er wordt u geleerd hoe u uw infuussysteem dient te gebruiken voordat u het thuis zelf gaat toepassen. U moet trainen tot u zich voldoende zeker voelt om het helemaal alleen te doen.

Raadpleeg uw arts of verpleegkundige als u vragen hebt.

Hoe ziet uw infuussysteem eruit



De bovenstaande afbeelding toont een voorbeeld van een infuussysteem. Er wordt getoond hoe de infuuslang (centrale veneuze katheter) in een grote, diepe ader in de borst gaat. Dit systeem gebruikt een 'Canè Crono Five' pomp, een spuit voor de geneesmiddelhouder en een 'in-line 0,2 micron' filter. Deze worden verderop in deze brochure beschreven. Uw infuussysteem kan er iets anders uitzien, afhankelijk van de pomp en andere onderdelen die u gebruikt.

Over de pomp

Het infuussysteem bevat een kleine pomp die het geneesmiddel door een slang in uw lichaam pompt. Deze pomp werkt zachtjes op de achtergrond, zodat u 24 uur per dag uw geneesmiddel toegediend krijgt. Hieronder zijn twee verschillende types pompen weergegeven.

- ④ Uw arts zal u zeggen hoeveel van het geneesmiddel u nodig hebt. Hij/zij zal u ook vertellen welke infusiesnelheid u op uw pomp dient in te stellen.
- ④ U maakt uw geneesmiddel klaar en brengt dit over in een houder zodat deze voldoende geneesmiddel bevat voor één dag (24 uur). U vervangt dagelijks uw geneesmiddelhouder en infuuslangen (elke 24 uur).
- ④ Het geneesmiddel dient te worden klaargemaakt vlak voordat de 24 uren verstreken zijn. Schakel meteen over van het oude naar het nieuwe infuussysteem, zodat er geen pauze is in de toediening van het geneesmiddel.
- ④ U kunt elke geneesmiddelhouder slechts 24 uur gebruiken, zelfs als er nog geneesmiddel in achterblijft. Dit is omdat het geneesmiddel maar 24 uur houdbaar is.

Twee verschillende types pompen zijn:

Naam: Canè Crono Five®

Draagwijze: vastgeklemd op een riem of rond uw hals in een kleine holster

Afmeting: 77 x 47 x 29 mm en weegt ong. 115 g

Houder: het geneesmiddel wordt toegediend met een spuit van 20 ml

Naam: CADD Legacy®

Draagwijze: in een zakje rond uw middel of over uw schouder

Afmeting: 112 x 97 x 41 mm en weegt ong. 391 g

Houder: het geneesmiddel wordt toegediend met een cassettezak van 50 ml of 100 ml



Tijdens gebruik van het infuussysteem

Om uw infuussysteem steeds operationeel te houden:

- controleer dagelijks uw infuusslangen om na te gaan dat er geen knikken of losgekomen aansluitingen zijn
- controleer of uw katheterklem (als u er een hebt) open is tijdens gebruik

Het is ook belangrijk dat u een reserve pomp, geneesmiddelhouder, infuusslang en gesloten-hub aansluiting hebt voor het geval één van deze onverwacht defect raakt.

Stop niet met het toedienen van uw geneesmiddel, tenzij dit in overleg met uw arts gebeurt. Als u plotseling stopt, kunt u een ‘terugslageffect’ krijgen waarbij u zich zeer snel onwel, buiten adem of duizelig voelt.

De risico's en gevolgen van bloedbaaninfecties

Elke persoon bij wie een geneesmiddel, zoals Remodulin, wordt toegediend via een centrale veneuze katheter loopt risico op het ontwikkelen van een bloedbaaninfectie.

Deze infecties worden veroorzaakt door bacteriën die in het infuussysteem en vervolgens in uw bloedbaan raken. Eens in uw bloedbaan zullen deze bacteriën u zeer onwel laten voelen en kunt u ernstig ziek worden.

Bloedbaaninfecties dienen snel door uw arts te worden behandeld, omdat ze levensbedreigend kunnen zijn. Het is zeer belangrijk om het risico op bloedbaaninfecties te verminderen door uw infuussysteem zo schoon mogelijk te houden.

Als er bacteriën in uw bloedbaan komen, kunt u ernstig ziek worden.

2. Hoe voorkomt u een bloedbaaninfectie

Hieronder worden manieren besproken om een bloedbaaninfectie te voorkomen. Het is belangrijk om uw.

- Infuussysteem altijd zo schoon mogelijk te houden en op een 'schone' manier klaar te maken.
- Een correcte 'schone' manier om uw infuussysteem klaar te maken is als volgt:

Handen wassen

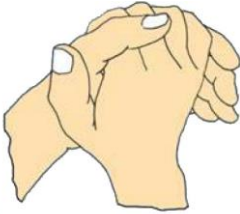
Was altijd grondig uw handen voordat u uw infuussysteem klaarmaakt.

Verwijder eerst alle pols- en handjuwelen.

- ④ Gebruik een antibacteriële vloeibare zeep. Gebruik geen stuk zeep omdat op het oppervlak ervan bacteriën kunnen groeien.
- ④ Gebruik alcoholgel wanneer er geen antibacteriële vloeibare zeep en stromend water voorhanden zijn.

Pas de getoonde 6-stappen reinigingstechniek toe:

- 1.** Wrijf de handpalmen op elkaar en masseer de zeep in de huid.



- 2.** Plaats uw rechterhand op de rug van uw linkerhand en wrijf tussen uw vingers. Wissel om en doe dit opnieuw met uw linkerpalm over de rug van uw



rechterhand. Wrijf van voor naar achter om ervoor te zorgen dat de zeep in de huid is ingewerkt.

- 3.** Plaats uw handpalmen opnieuw op elkaar, maar ditmaal met de vingers tussen elkaar geschoven. Wrijf van de ene kant naar de andere kant.



- 4.** Maak uw vingers los. Maak een vuist met uw rechterhand en wrijf met uw gevouwen vingers in de palm van de linkerhand. Wissel om en herhaal terwijl u een vuist maakt met uw linkerhand.



- 5.** Schuif uw duimen in elkaar. Draai met uw linkerduim om uw rechterduim te schrobben. Wissel om en herhaal door met uw



rechterduim uw linkerduim te schrobben.

- 6.** Plaats uw rechtermingertoppen in de palm van uw linkerhand. Schrob uw palm door middel van cirkelvorige bewegingen. Doe dit met de wijzers



van de klok mee en tegen de wijzers van de klok in. Wissel om en herhaal met uw linkervingertoppen.

Gebruik stromend water om uw handen te spoelen van de pols naar de vingertoppen doe dit gedurende ten minste 20 seconden. Dompel uw handen nooit onder in stilstaand water, omdat hierin bacteriën kunnen groeien. Gebruik papieren handdoeken om uw handen te drogen en draai de kranen dicht. Gooi vervolgens de papieren handdoeken weg.

Schoon werkgebied

Kies een plaats uit de buurt van huisdieren, die over het algemeen schoon wordt gehouden en waar u niet wordt afgeleid. Alvorens producten te openen moet u het werkoppervlak en het -dienblad grondig schoonmaken met een antibacterieel doekje.

Wanneer u uw geneesmiddel optrekt en mengt

Controleer de vervaldatum op alle producten die u gebruikt. Controleer ook of alle vloeistoffen helder zijn en geen deeltjes bevatten. De Remodulin-flacon kan worden gebruikt tot 30 dagen na het eerste gebruik.

- ④ Gebruik een alcoholdoekje om de rubber stop bovenop de flacon te reinigen.
- ④ Druk de naald zachtjes in de rubber stop onder een hoek van 45 graden. Zorg ervoor dat de schuine rand van de naald naar boven is gericht.
- ④ Breng de naald vervolgens onder een hoek van 90 graden alvorens volledig door de stop te drukken. Dit voorkomt dat er in de loop der tijd openingen worden gevormd in de rubber stop (opening die bacteriën uit de lucht kunnen binnenlaten).
- ④ Raak de aansluitingen niet aan met uw vingers terwijl u het geneesmiddel klaar maakt.

Afdekken van de plek waar de slang door de huid gaat

Houd de huid rond de plaats waar de slang in uw lichaam is ingebracht steeds afgedekt door middel van een verband. Dit houdt het gebied schoon, droog en vrij van bacteriën. Controleer dagelijks uw verband. Als uw verband vochtig wordt, loskomt of bevuild raakt, vervang het dan onmiddellijk.

Er zijn twee soorten verband die u kunt gebruiken:

- een 'steriel transparant' verband (vervang dit ten minste om de 7 dagen).
- een 'steriel gaas' verband (vervang dit ten minste om de andere dag)

Het 'steriele transparante' verband is doorzichtig. Dit kan uw dagelijkse controles vergemakkelijken. U kunt echter ook een 'steriel gaas' verband gebruiken als u dit type verband liever gebruikt.

De aansluitingen van het infuussysteem droog houden

Water bevat vaak bacteriën. Dit betekent dat het belangrijk is om water uit de buurt van uw infuussysteem te houden.

- ④ Wikkel een waterbestendige afdekking rond de aansluitingen tijdens het wassen/ douchen/baden.. Dit voorkomt dat de aansluitingen nat worden. Wanneer u klaar en afgedroogd bent, verwijder de waterbestendige afdekking en werp deze weg.
- ④ Dompel het infuussysteem niet onder in water. Ga niet zwemmen. Ontkoppel het infuussysteem niet om te baden, douchen of zwemmen.
- ④ Demonteer uw infuussysteem niet wanneer één van de aansluitingen nat is - laat deze eerst op een natuurlijke manier drogen.
- ④ Ontkoppel het infuussysteem niet om te zwemmen. Het wordt afgeraden om te zwemmen als u een IV-infusie krijgt.



Een waterbestendig verband rond de aansluiting wikkelen om deze droog te houden

Gebruik van gesloten-hub aansluitingen

Een 'Gesloten-hub aansluiting' werkt als een valdeur. Dit helpt het aantal keer dat uw infuussysteem open staat voor bacteriën in de lucht te verminderen. Gebruik een alcoholdoekje om de gesloten-hub aansluiting te reinigen telkens u de slang verwijdert. Vervang uw gesloten-hub aansluiting ten minste om de 7 dagen.

Gebruik van in-line 0,2 micron filters

Sommige slangen zijn voorzien van een filter om bacteriën die eventueel in het systeem zijn geraakt te verwijderen. Als uw slang niet voorzien is van een filter, dient een 'in-line 0,2 micron' filter in het systeem te worden aangebracht tussen de pomp en de gesloten-hub aansluiting. Deze dient dagelijks (om de 24 uur), samen met de infuusslangen en de geneesmiddelhouder te worden vervangen.

In-line 0,2 micron filter



Controleren op tekenen van infectie

Controleer dagelijks op tekenen van infectie. Als u de randen van uw verband moet lostrekken om eronder te kunnen kijken, verschoon dan het verband.

Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u één van de volgende mogelijke tekenen van infectie vertoont:

- ④ rode, warme of gevoelige huid rond de plaats waar de slang is ingebracht
- ④ vochtafscheiding of een onaangename geur waar de slang is ingebracht
- ④ koorts, koude rillingen en pijnen – alsof u griep hebt
- ④ algemeen gevoel van onwelzijn.

Deze brochure dient als ondersteuning van uw training. Neem deze mee naar huis als geheugensteun voor de kernpunten en bewaar deze op een veilige plaats. Misschien kunt u deze ook aan uw familie of zorgverlener laten lezen. Raadpleeg uw arts of verpleegkundige als u vragen hebt.



Ferrer Internacional, S.A.
Av. Diagonal, 549, 5th floor
08029, Barcelona, Spain

**Leidraad voor professionele zorgverleners
voor een veilige toediening van treprostiniol
door continue intraveneuze infusie via een
externe infusiepomp en centrale veneuze
katheter (CVK) ter voorkoming van katheter
gerelateerde bloedbaaninfecties**



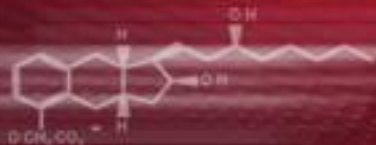
Belangrijke aandachtspunten 1/2

- Maak uw patiënt gedetailleerd wegwijs in de veilige omgang met de intraveneuze toediening van treprostinil.
- Controleer na de opleiding of uw patiënt zijn/haar intraveneuze behandeling zelfstandig kan doorvoeren en de risicobeheertechnieken ter voorkoming van katheter gerelateerde bloedbaaninfecties begrepen heeft. Gebruik de patiëntenvragenlijst om de kennis van de patiënt te testen.
- Geef uw patiënt de begeleidende patiëntenbrochure mee naar huis. Het wordt aanbevolen om de hoeveelheden en het soort verdunningsmiddel ter voorbereiding van de verdunde treprostinil-oplossing voor intraveneuze toediening net als de in te stellen infusiesnelheid schriftelijk vast te leggen. Gebruik daarvoor de formulieren in de patiëntenbrochure.



Belangrijke aandachtspunten 2/2

- 3-6 maanden na het begin van de behandeling worden de patiënten opgevolgd aan de hand van de patiëntenvragenlijst om te bevestigen dat de patiënt zijn/haar intraveneuze behandeling met treprostinil correct uitvoert en de risicobeheertechnieken opvolgt.
- Daarnaast moet de patiëntenvragenlijst ook bij het optreden van een katheter gerelateerde bloedbaaninfectie ingevuld worden.
- Meld elke vermoedelijke bloedbaaninfectie per email aan pharmacovigilance@archemin.eu.



Inhoudsoverzicht

- Remodulin (treprostinil) Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) (slide 5 – 7)
- Achtergrond bij het risico op katheter gerelateerde bloedbaaninfectie (CR-BSI) (slide 8 – 13)
 - Retrospectieve studie van CR-BSI door Centers for Disease Control
 - Incidentie van CR-BSI's in context
 - Richtlijnen voor katheterzorg van de Pulmonale hypertensie vereniging
- Praktische technieken voor het minimaliseren van CR-BSI (slide 14 – 22)
 - Essentiële patiënttraining en algemene principes
 - Inline filter van 0,2 micron
 - Gesloten hub split-septum verbinding en waterbestendig verband
- Patiëntenvragenlijst (slide 23 – 25)
 - Controle van de kennis van de patiënten, opvolging
- Richtlijnen voor de dosering en het gebruik van de pomp (slide 26 – 32)
 - Toediening door continue intraveneuze infusie
 - Formules voor de bereiding van de verdunde treprostinil-oplossing voor IV toediening en een rekenvoorbeeld
 - Wat te doen bij een technische storing en het melden van technische storingen
 - Keuze van een gepaste infusiepomp voor de IV toediening: door een spuit aangedreven en volumetrische apparaten
- Overgang van SC naar IV treprostinil (slide 33 – 36)
 - SC en IV bioequivalentie
- Samenvatting (slide 37)
 - CR-BSI overzicht
- Aanbevolen literatuur (slide 38)

Afkortingen: CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie; IV = intraveneus; SC = subcutaan



Remodulin (treprostinil) Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)



Remodulin (treprostinil) Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)

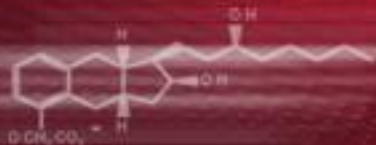
- De SmPC stelt dat “Als gevolg van de risico's die samenhangen met chronische centrale veneuze verblijfskatheters, inclusief ernstige bloedbaaninfecties”:
 - subcutane infusie (onverdund) de wijze van toediening is die de voorkeur geniet
 - continue intraveneuze infusie gereserveerd moet worden voor patiënten die *met subcutane infusie met treprostinil* zijn gestabiliseerd
 - ...die de subcutane route niet langer kunnen verdragen
 - ...en bij wie deze risico's als acceptabel worden beschouwd”
- Het klinisch team dat verantwoordelijk is voor de behandeling moet verzekeren dat de patiënt volledig is getraind en competent is om het gekozen infusieapparaat te gebruiken



Remodulin (treprostinil) Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)

In de volgende slides wordt verder ingegaan op de aanbevolen maatregelen om het risico op katheter gerelateerde bloedbaaninfecties te minimaliseren:

- De algemene principes in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor beste praktijkvoering moeten worden gevolgd.
- Het gebruik van een in-line-filter van 0,2 micron, aangebracht tussen de infusieslang en de katheterhub.
- Het gebruik van een split-septum gesloten hubsysteem om te verzekeren dat het lumen van de katheter wordt verzegeld telkens wanneer het infusiesysteem wordt losgekoppeld.
- Bijkomende aanbevelingen om te verzekeren dat de luer-lock-verbindingen droog worden gehouden op het moment van het veranderen van de infusielijn of de gesloten hub.
- De maximumduur van gebruik van de verdunde oplossing van treprostinil mag niet meer dan 24 uur bedragen.



Achtergrond bij het risico op katheter gerelateerde bloedbaaninfectie (CR-BSI)



CR-BSI's en IV prostanoiden: Retrospectieve studie uitgevoerd door CDC

	Totaal aantal medicatiedagen	CR-BSI voorvallen per 1.000 medicatiedagen
IV epoprostenol	201.158	0,43
IV treprostinil	51.183	1,11
Totaal¹	252.341	0,57

- Retrospectieve grafiekbeoordeling van patiënten uit zeven grote Amerikaanse centra die IV prostanoiden (epoprostenol of treprostinil) kregen tussen 2003 en 2006
- Meer CR-BSI voorvallen waargenomen bij IV treprostinil patiënten dan bij IV epoprostenol patiënten

Afkortingen

BSI = bloedbaaninfectie; CDC = Centers for Disease Control; CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie;

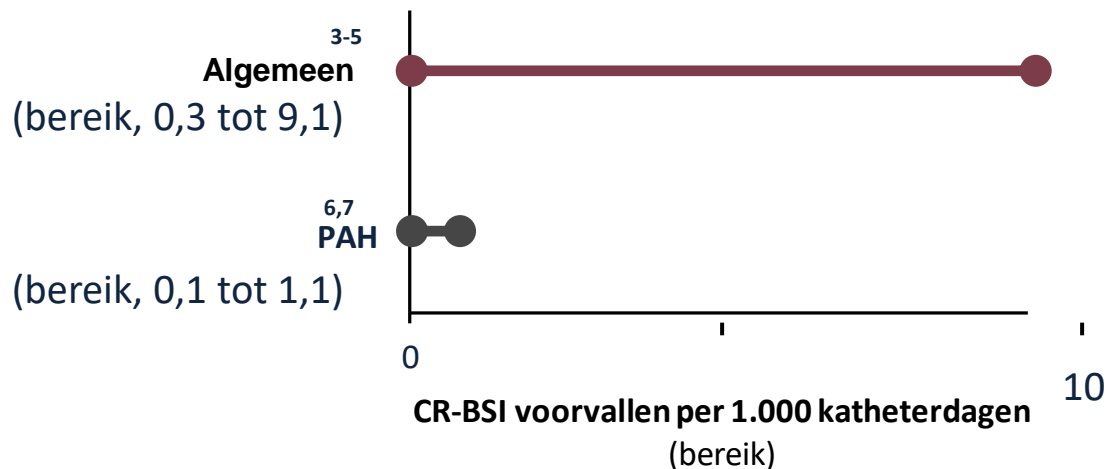
IV = intraveneus

1. Barst et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:170-172



Incidentie van CR-BSI's in context

- Patiënten die regelmatig IV behandeling krijgen via CVC's, ervaren gemiddeld ~5 CR-BSI's per 1.000 katheterdagen in de Verenigde Staten¹
 - Resulteert in 80.000 CR-BSI's per jaar²



Afkortingen:

CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie; CVC = centrale veneuze katheter; IV = intraveneus; PAH = pulmonale arteriële hypertensie

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-485; 2. O'Grady et al. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-10):1-29; 3. van Hoff et al. *J Clin Oncol*. 1990;8:1255-1262; 4. Decker et al. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35:579-612; 5. Moureau et al. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:1009-1101; 6. Akagi et al. *Circ J*. 2007;71:559-564; 7. Barst et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:170-172

Pulmonale hypertensie associatie: BSI richtlijnen en katheterzorg

Mogelijke toegangspoorten voor BSI

- CVC insertieplaats in de huid
- Aansluitingen katheterhub en slangen
- Prostaglandineflacons en reservoirs

Afkortingen:

BSI = bloedbaaninfectie; CVC = centrale veneuze katheter



Toegang van pathogenen tot de centrale veneuze lijn

Kleurstof volgt
verbindingsdraad¹



Besmetting treedt op bij
ontkoppeling²



Aansluiting afgedekt door een
plastic barrière

(getoond voorbeeld: GLAD Press'n Seal[®])



GLAD Press'n Seal[®] is een voorbeeld van een afsluitbare plastic wikkel die kan worden gebruikt om de aansluiting van de katheterhub te beschermen tegen contaminatie door water²

1. Ivy et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:823-829; 2. Doran. *Health Matters*; Fall 2008.
<http://www.phassociation.org/Document.Doc?id=226>. Geraadpleegd mei 2010

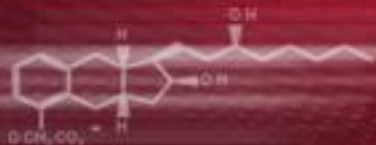
Pulmonale hypertensie vereniging: BSI richtlijnen en katheterzorg

Volg de richtlijnen voor preventie van CR-BSI van de Pulmonale hypertensie vereniging¹

- Bescherming van katheterhubs is van cruciaal belang
- Preventie van contact met water is essentieel
- Houd rekening met het type verband voor de insertieplaats in de huid en observatie van de insertieplaats

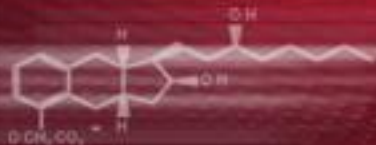
Afkortingen:

BSI = bloedbaaninfectie; CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie



1. Doran AK et al. Int J Clin Pract Suppl. 2008 Jul;(160):5-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.

Praktische technieken voor het minimaliseren van CR-BSI



Essentiële patiënttraining en algemene principes (1/2)

- Patiënten moeten hun intraveneuze behandeling met treprostinil zelfstandig en veilig kunnen uitvoeren. Een zorgvuldige opleiding van de patiënten net als de controle van hun kennis zijn daarom zeer belangrijk.
- Patiënten moeten zich bewust zijn van de risico's geassocieerd met de behandeling en hun aandeel in het minimaliseren van de risico's. Het verantwoordelijke klinische team moet zijn patiënten inlichten over:
 - **Handhygiëne** – het belang van een goede handreiniging met geschikte reinigungsoplossingen en eenvoudige, effectieve technieken voor het behouden van asepsis tijdens het klaarmaken van hun infusies
 - **Vorbereiding van de omgeving** – het belang van een zorgvuldige voorbereiding van de thuisomgeving telkens vóór het veranderen van de reservoiroplossing en lijnen, dient te worden besproken
 - **Onderhoud en observatie** van de insertieplaats van de katheter in de huid en de frequentie van verversing van het gaas of transparant filmverband



Essentiële patiënttraining en algemene principes (2/2)

- Patiënten moeten zich bewust zijn van de risico's geassocieerd met de behandeling en hun aandeel in het minimaliseren van de risico's. Het verantwoordelijke klinische team moet zijn patiënten inlichten over (vervolg):
 - **Het belang en gebruik** van inline-filters & gesloten hubsystemen
 - **Het belang van het droog houden van verbindingshubs** en het gebruik van waterbestendig verband of wikkels tijdens het baden en douchen.
 - **Het belang van het vermijden** van zwemmen of andere directe risico's op contact met water met de infuusverbindingen of -verbanden
 - **Kennis van de tekenen en symptomen** van vermoede CR-BSI en de procedure voor rapportering aan hun zorgverlener

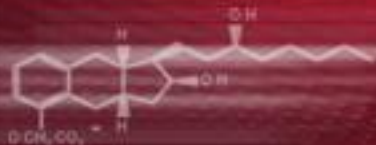
Afkortingen:

CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie



Essentiële patiënttraining en algemene principes

- Er werd een informatiebrochure opgesteld om u te helpen bij het geven van uitleg over deze belangrijke punten aan de patiënt. Het is belangrijk dat u, na uw mondelinge instructie, controleert of de patiënt de brochure begrijpt.
- De patiëntenbrochure bevat ook formulieren waarin de belangrijke hoeveelheden en het soort verdunningsmiddel voor de voorbereiding van de verdunde treprostinil-oplossing net als de in te stellen infusiesnelheid schriftelijk vastgelegd kunnen worden, zodat deze thuis geraadpleegd kunnen worden.



In-line filter van 0,2 micron

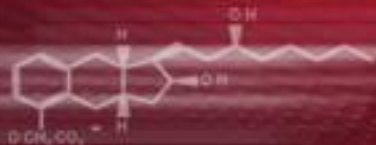
- Elimineert bacteriën, gist, schimmels en vreemde deeltjes uit de infuuslijn
- In een UT-studie werden de katheterlijnen opzettelijk gecontamineerd om de doeltreffendheid van de filter te evalueren
- In voor pathogenen gekweekte post-filter vloeistofmonsters was er geen bewijs van contaminatie¹



1. Phares. Protocol: TTP-LRR-M00329. Data on file, Ferrer Internacional, S.A.

Split septum gesloten hubsysteem

- De katheterhub is de meest voorkomende bron van centrale lijn-infecties^{1,2}
- Gesloten hubsystemen werden geïntroduceerd eind jaren 1980
- Een split septum naaldloos apparaat verdient de voorkeur boven een apparaat met een mechanische klep. Als een apparaat met mechanische klep wordt gebruikt, dient dit een plat, glad oppervlak te hebben voor pre-access desinfectie³
- Gesloten hubsystemen bieden rechtstreeks toegang tot de vloeistofroute voor levering van het geneesmiddel, maar sluiten zichzelf af bij ontkoppeling (n.b. gesloten hubsystemen voorkomen niet terugstroming en er is nog steeds een klem op een Hickman-lijn vereist alvorens de infuuslijn te ontkoppelen)



1. Sitges-Serra et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984;8:668-672
2. Sitges-Serra et al. *Surgery.* 1985;97:355-357
3. Doran et al. *Adv Pulm Hypertens.* 2008;7:245-248

Split septum gesloten hubsystemen verminderen het risico op BSI

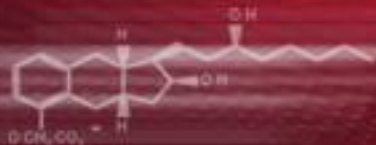
- Akagi *et al* toonden de doeltreffendheid aan van gesloten hubsystemen¹
- 20 PAH-patiënten (24 gevallen) werden geëvalueerd:
 - Gesloten hub (n=13)
 - Niet-gesloten hub (n=11)
- Katheter gerelateerde BSI:
 - Gesloten hub: 0,10 per 1.000 katheterdagen
 - Niet-gesloten hub: 0,89 per 1.000 katheterdagen



Afkortingen:

BSI = bloedbaaninfectie; PAH = pulmonale arteriële hypertensie

1. Akagi et al. *Circ J.* 2007;71:559-564



Hub-bescherming in The Children's Hospital, Denver

- Beoordeelde CR-BSI bij patiënten die een IV prostanoïdebehandeling kregen vóór en na het aanbrengen van een gesloten hubsysteem
- Gegevensverzameling omvatte
 - Type van IV prostanoïde (epoprostenol of treprostinil)
 - Type van bacteriële infectie (grampositief / negatief)
 - Specifiek pathogeen
 - Aantal CR-BSI's/katheterdagen
 - Gebruik van gesloten hubsysteem (ja of nee)

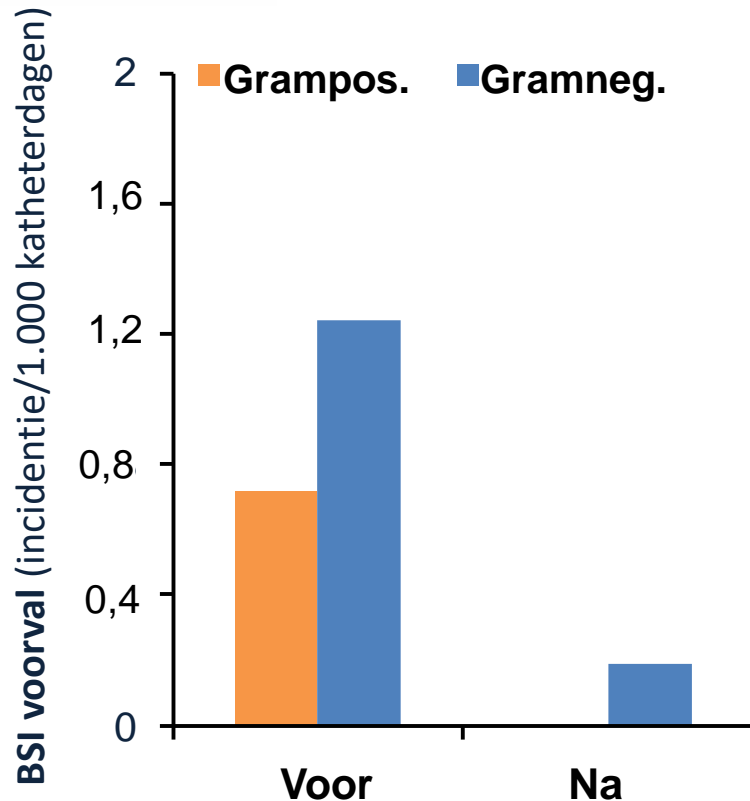
Afkortingen:

CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie; IV = intraveneus

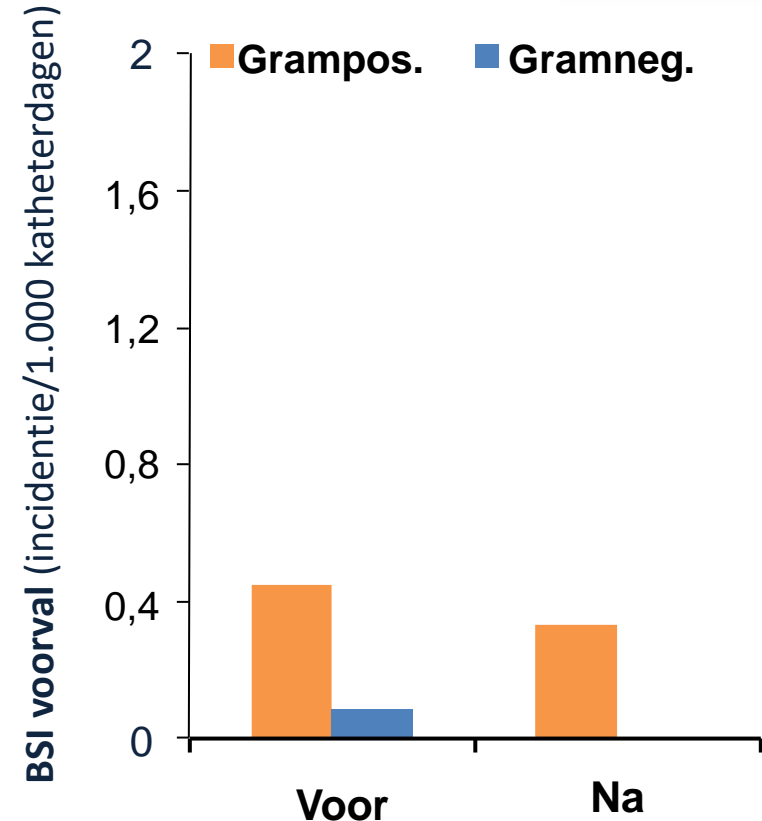
The Children's Hospital, Denver

BSI-incidentie pre- en post-hubbescherming

IV treprostinil



IV epoprostenol



Patiënten die werden behandeld met treprostinil na geïmplementeerde veranderingen vertoonden een significante vermindering in CR-BSI voorval (1,95 vs 0,19 per 1.000 katheterdagen, $p < 0.01$).

Statistische significantie beoordeeld door middel van χ^2 test

BSI = bloedbaaninfectie; Neg = negatief; Pos = positief; IV = intraveneus

Overgenomen uit Ivy et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:823-829

Patiëntenvragenlijst ter controle van de kennis van patiënten over het veilige gebruik van de intraveneuze behandeling met treprostinil en de risicobeheertechnieken van katheter gerelateerde bloedbaaninfecties



Patiëntenvragenlijst (1/2)

- Elke patiënt die een behandeling met intraveneuze treprostinil ondergaat, krijgt van de behandelende arts een patiëntenvragenlijst om na te gaan dat de patiënt zijn/haar intraveneuze behandeling veilig kan toedienen en de risicobeheertechnieken met betrekking tot katheter gerelateerde bloedbaaninfecties kent.
 - Patiënten krijgen de patiëntenvragenlijst van de behandelende arts na de eerste opleiding, om deze in te vullen.
 - Patiënten krijgen de patiëntenvragenlijst opnieuw van de behandelende arts 3 tot 6 maanden na het begin van de behandeling, om deze in te vullen.
 - Daarnaast wordt gevraagd om de patiëntenvragenlijst samen met de melding van elke vermoedelijke bloedbaaninfectie in te vullen.



Patiëntenvragenlijst (2/2)

■ De vragenlijst zal:

- De patiënten de nodige tijd geven om hun antwoorden zorgvuldig te overwegen zonder inmenging van, bijvoorbeeld, een interviewer.
- Uniformiteit verschaffen doordat elke patiënt een identieke reeks vragen krijgt. Met hoofdzakelijk vragen in gesloten vorm zullen de antwoorden worden gestandaardiseerd, wat de interpretatie van gegevens ten goede komt.
- Op een betrekkelijk efficiënte manier een aantal problemen en belangrijke vragen behandelen, met de mogelijkheid tot een hoog responspercentage.
- Wanneer een van de vragen in de patiëntenvragenlijst verkeerd beantwoord wordt door de patiënt, moet de patiënt opnieuw geschoold worden over deze vraag.
- Ingevulde vragenlijsten worden door de plaatselijke commerciële partner verzameld en in een geschikt tijds kader teruggestuurd naar Ferrer. De gegevens worden geanalyseerd en gerapporteerd door de afdeling Medische Zaken van Ferrer en de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Ferrer.



Richtlijnen voor de dosering en het gebruik van de pomp



Toediening bij continue intraveneuze infusie

- IV treprostinil wordt toegediend bij continue infusie via een centrale veneuze katheter door middel van een ambulante infusiepomp
 - Het kan ook tijdelijk worden toegediend via een perifere veneuze canule, bij voorkeur geplaatst in een grote ader
 - Toediening van een perifere infusie gedurende meer dan een paar uur kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op tromboflebitis
- Pompen voor subcutane infusie dienen vermeden te worden, in plaats daarvan dienen toepassingsgerichte IV pompen gebruikt te worden.
 - Subcutane pompen werken kenmerkend bij 0,1 - 0,2 ml/uur en dienen het onverdunde geneesmiddel toe dat rechtstreeks uit de flacon in het spuitreservoir werd getrokken
 - Meer geconcentreerd geneesmiddel verhoogt het risico op overdosering wanneer accidenteel een bolus wordt toegediend
 - Deze pompen werken bij relatief lage infusiesnelheden, wat het risico op occlusie van de katheter kan verhogen

Afkortingen:
IV = intraveneus



Formules voor de bereiding van de verdunde treprostinil-oplossing voor IV toediening

- De verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie (mg/ml) kan met de volgende formule berekend worden:

Stap 1

$$\text{Verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie (mg/ml)} = \frac{\text{dosis (ng/kg/min)} \times \text{gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{infusiesnelheid (ml/uur)}}$$

* omrekeningsfactor van 0,00006 = 60 min/u x 0,000001 mg/ng

- De hoeveelheid treprostinil die nodig is om de vereiste verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie voor de gegeven flaconinhoud te krijgen, kan daarna met de volgende formule berekend worden:

$$\text{Hoeveelheid treprostinil (ml)} = \frac{\text{Verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie (mg/ml)}}{\text{Sterkte van de treprostinil-flacon (mg/ml)}} \times \text{Totaal volume van de verdunde treprostinil-oplossing in de flacon (ml)}$$

- De berekende hoeveelheid treprostinil wordt dan samen met een voldoende groot volume aan verdunningsmiddel (steriel water voor injecties of 0,9% (w/v) natriumchloride voor injectie) aan de flacon toegevoegd om het gewenste totaal volume in de flacon te bereiken. De hoeveelheden en het soort verdunningsmiddel voor de respectievelijke patiënt dienen door de arts schriftelijk vastgelegd te worden. Daarvoor kan het formulier in de patiëntenbrochure gebruikt worden.

Remodulin (treprostinil) Oplossing voor infusie SmPC, juli 2021

* De vermenigvuldiger 0,00006 dient om ng/min om te zetten in mg/uur
IV = intraveneus



Formules voor de bereiding van de verdunde treprostinil-oplossing voor IV toediening – Rekenvoorbeeld (1/2)

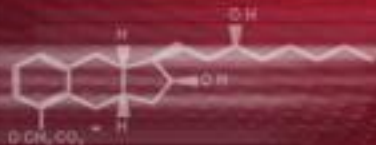
Rekenvoorbeeld voor een patiënt van 70 kg met een treprostinil-dosis van 30 ng/kg/min via een spuitaanrijver van 20 ml, een slang met een primingvolume van 2 ml en treprostinil van 2,5 mg/ml.

Eerst wordt de concentratie vereist in de spuit berekend:

Stap 1

$$\begin{aligned} \text{Verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie (mg/ml)} &= \frac{\text{dosis (ng/kg/min)} \times \text{gewicht (kg)} \times 0,00006^*}{\text{infusiesnelheid (ml/uur)}} \\ &= \frac{30 \text{ (ng/kg/min)} \times 70 \text{ (kg)} \times 0,00006^*}{0,83 \text{ (ml/uur)}} \\ &= 0,15 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

De infusiesnelheid van 0,83 ml/uur komt voort uit het gebruik van een pomp van 20 ml/dag.



* De vermenigvuldiger 0,00006 dient om ng/min om te zetten in mg/uur
IV = intraveneus

Formules voor de bereiding van de verdunde treprostinil-oplossing voor IV toediening – Rekenvoorbeeld (2/2)

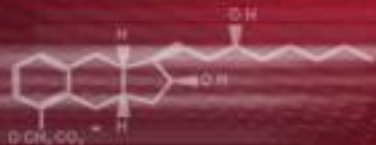
Daarna wordt de hoeveelheid aan geneesmiddel berekend die uit de flacon moet worden getrokken:

Stap 2

$$\text{Hoeveelheid treprostinil (ml)} = \frac{\text{Verdunde intraveneuze treprostinil-concentratie (mg/ml)}}{\text{Sterkte van de treprostinil-flacon (mg/ml)}} \times \text{Totaal volume van de verdunde treprostinil-oplossing in de flacon (ml)}$$

$$= \frac{0,15 \text{ (mg/ml)}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 22 \text{ ml} = 1,3 \text{ ml}$$

Daarna wordt zoutoplossing tot het totaal volume toegevoegd (1,3 ml treprostinil + 20,7 ml zoutoplossing) = 22 ml



IV = intraveneus

Wat te doen bij een technische storing en het melden van technische storingen

- Om mogelijke onderbrekingen bij de aanvoer van het geneesmiddel te vermijden moet de patiënt toegang tot een reserve-infusiepomp en een reserve-infusieset hebben, moest het toedieningsapparaat niet meer correct functioneren
- Wanneer problemen optreden, moeten patiënten het volgende weten:
 - Dat ze de pomp- en infusieaansluitingen bij de eerste tekenen van onverklaarbare ademnood of andere verslechtingen van hun toestand controleren.
 - Hoe ze tekenen van een overdosering (flushing, hoofdpijn, kaakpijn, misselijkheid, diarree, zwakte) herkennen.
 - Dat ze dringend om raad vragen, waardoor hun infusieapparaat mogelijks tijdelijk uitgeschakeld moet worden tot het gecontroleerd kan worden.
- Alle vermoedelijke doseringsfouten, overdosering, katheterafsluiting enz. moeten precies gecontroleerd worden en per email (pharmacovigilance@archemin.eu) aan uw lokale Remodulin-verdeler gemeld worden.



Een geschikte infusiepomp kiezen

- Er moet een pomp worden gekozen die specifiek is ontworpen voor het toedienen van continue IV infusies. Over het algemeen moet de ambulante infusiepomp:
 - klein en licht van gewicht zijn
 - in staat zijn om de infusiesnelheid aan te passen in stapjes van ongeveer 0,05 ml/uur. Normale stroomsnelheden liggen tussen 0,4 ml/uur en 2 ml/uur
 - voorzien zijn van alarm voor occlusie / geen levering, accu bijna leeg, programmeringsfout en motorstoring
 - een leveringsnauwkeurigheid hebben van $\pm 6\%$ of beter van de uurdosis
 - worden aangedreven door positieve druk. Het reservoir dient vervaardigd te zijn uit polyvinylchloride, polypropyleen of glas.

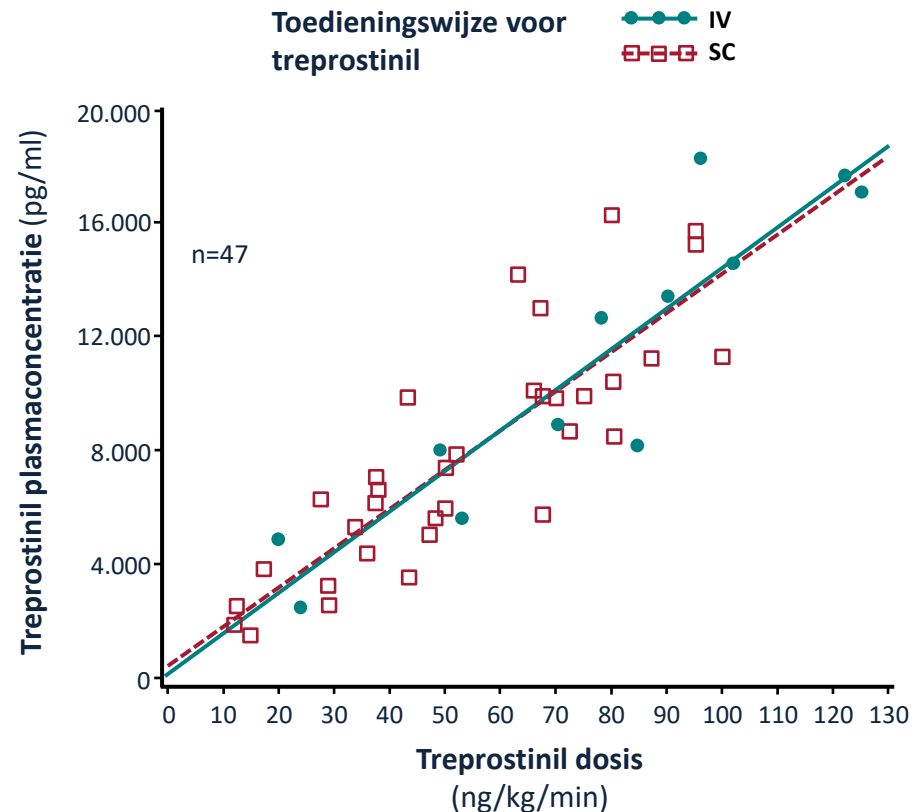


Overgang van SC naar IV treprostinil



Bioequivalentie van SC / IV treprostinil

- Bij patiënten met PAH leidt verhoging van de SC of IV dosis treprostinil op een rechte manier tot verhoogde plasmaconcentraties
- **Conclusie:** Treprostinil plasmaconcentraties volgen een voorspelbare verhouding tot de dosis treprostinil



IV = intraveneus; PAH = pulmonale arteriële hypertensie; PK = farmacokinetiek; SC = subcutaan

McSwain et al. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:19-25

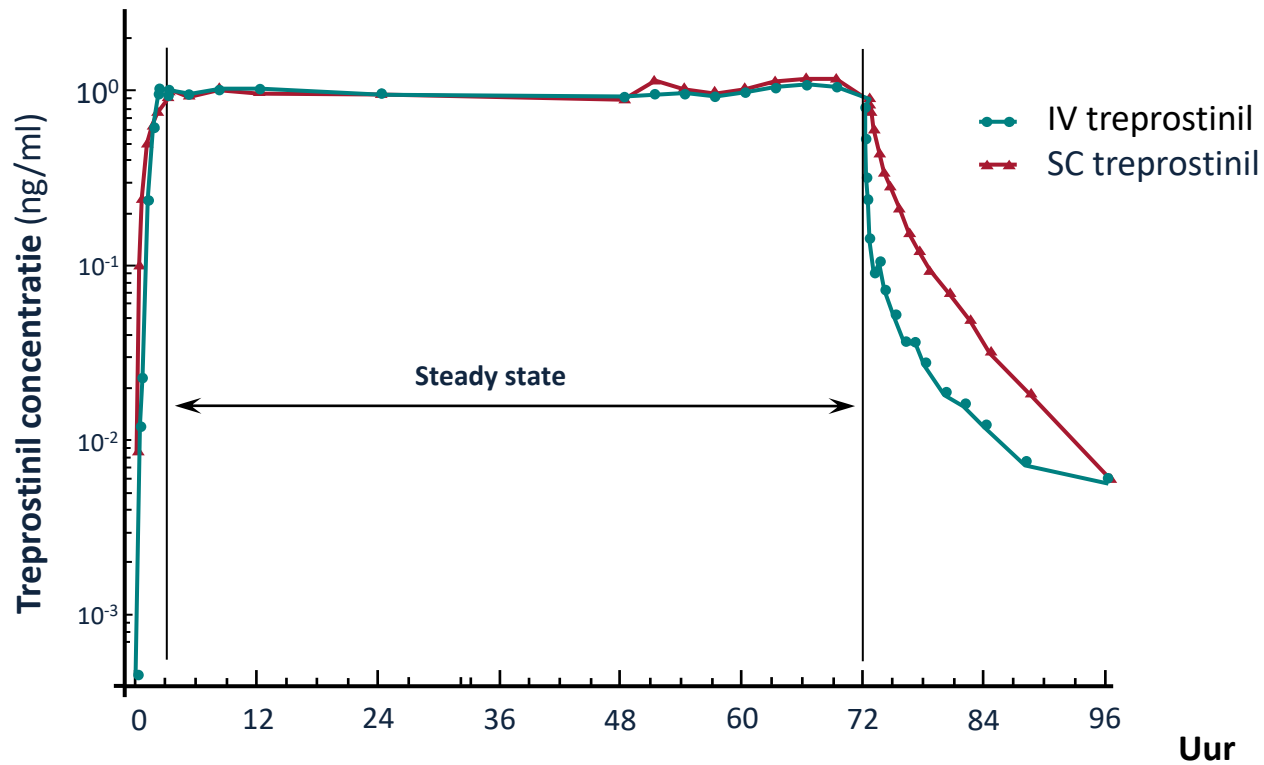
Remodulin (treprostinil) Oplossing voor infusie SmPC, juli 2021

Bioequivalentie van SC / IV treprostinil

- Treprostinil plasmaconcentraties gedurende 72 uren na SC of IV toediening¹

Snelle aanvang

Eliminatie

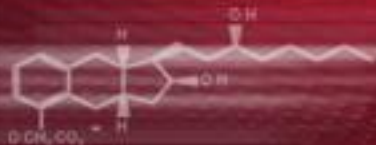


IV = intraveneus; SC = subcutaan

Laliberte et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:209-214

Overgang van SC naar IV treprostinil

- We zijn van plan om over te schakelen van SC naar IV infusie:
 - Kies een ambulante pomp die snellere stroomsnelheden kan verschaffen dan de SC micro-infusiepompen die worden gebruikt voor onverdunde geneesmiddelen
 - Voorzichtigheid is geboden bij het herberekenen van concentraties en infusiesnelheden vereist voor de verdunde leveringssystemen
 - Zorg ervoor dat de patiënt volledig getraind en vaardig is in het gebruik van de nieuwe pomp, verbindingssystemen en risicobeheerstrategieën voor het voorkomen van CR-BSI's
 - Voer de overgang steeds uit onder klinisch toezicht
 - Let op tekenen van voorbijgaande overdosering (hoofdpijn, flushing, enz.) en zorg ervoor dat u, indien nodig, de IV infusie gedurende een korte periode kunt stopzetten omdat er een korte depotwerking kan zijn van de oude SC plaats waardoor residueel geneesmiddel wordt vrijgegeven



IV = intraveneus; SC = subcutaan

CR-BSI overzicht

- CR-BSI's zijn mogelijke ernstige complicaties bij patiënten voor wie IV infusietherapie nodig is toegediend via een CVC
- In vergelijking met andere chronische ziekten zijn CR-BSI percentages zeer laag bij PAH¹⁻⁵, maar een juiste training en een aanhoudende waakzaamheid zijn van essentieel belang
- Beschikbare gegevens suggereren dat CR-BSI percentages als gevolg van gramnegatieve organismen iets hoger zijn met IV treprostiniel dan met IV epoprostenol, hoewel er een significante overlapping is⁵
- CR-BSI voorvallen kunnen verder worden verminderd door
 - CVC systemen met gesloten hub⁴
 - Vermijding van watercontaminatie⁶
 - Grondige training en voorbereiding van de patiënt, gevolgd door een continue naleving van goede hygiënenormen en waakzaamheid door zorgverleners en patiënten

CR-BSI = katheter gerelateerde bloedbaaninfectie; CVC = centrale veneuze kathether; IV = intraveneus; PAH = pulmonale arteriële hypertensie

1. van Hoff et al. *J Clin Oncol*. 1990;8:1255–1262; 2. Decker et al. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35:579–612; 3. Moureau et al. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:1009–1101;

4. Akagi et al. *Circ J*. 2007;71:559-564; 5. Barst et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:170-172; 6. Doran et al. *Adv Pulm Hypertens*. 2008;7:245-248

Aanbevolen literatuur

Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. „Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension“ International Journal of Clinical Practice. 2008 62(s160): 5–9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.

Akagi S, Matsubara H, Ogawa A, et al. „Prevention of catheter-related infections using a closed hub system in patients with pulmonary arterial hypertension“ Circ J. 2007 71(4):559-64

Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. „Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension“ Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 30(9):823-9

