



# Enteralni pripravak primijenjen intravenskim putem: patofiziološki mehanizmi i prevencija

## Inadvertent intravenous administration of enteral feeding: pathophysiology and prevention

Ivan Dželalija<sup>1</sup> , Hrvoje Vučemilović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Split

### Deskriptori

ENTERALNA PREHRANA – neželjeni događaji, povijest, standardi; INFUZIJE, INTRAVENSKJE – neželjeni događaji; JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA; KONTROLA RIZIKA

### Descriptors

ENTERAL NUTRITION – adverse effects, history, standards; INFUSION, INTRAVENOUS – adverse effects; INTENSIVE CARE UNITS; RISK MANAGEMENT

**SAŽETAK.** Nakon otpusta iz Jedinice intenzivnog liječenja 55-godišnjem bolesniku je na bolesničkom odjelu nenamjerno primijenjen enteralni pripravak intravenskim putem uslijed čega je došlo do naglog pogoršanja kardiorespiratornog statusa bolesnika manifestiranog tahidispnejom i preznajavanjem uz tahikardiju, hipotenziju i hipoksiju. Po ponovnom prijemu u Jedinicu intenzivnog liječenja stanje bolesnika je kroz četiri dana stabilizirano te je bolesnik otpušten dobrog općeg stanja. Liječen je oksigenoterapijom, infuzijskim otopinama uz stimulaciju diureze, antibiotskom terapijom te kortikosteroidnom terapijom uz inhibitore protonске pumpe. Stanje bolesnika nije zahtijevalo mehaničku ventilaciju kao ni vazoaktivnu potporu. Ovaj slučaj pokazuje kako je potrebna stalna edukacija zdravstvenog osoblja i strogo pridržavanje sigurnosnih protokola kako bi se ovakvi slučajevi spriječili u budućnosti.

**SUMMARY.** After discharge of 55-year-old patient from the Intensive care unit, enteral feeding was inadvertently administered intravenously at the hospital ward resulting in a severe deterioration of the patient's cardiorespiratory status, which was manifested by tachydyspnea and sweating with tachycardia, hypotension, and hypoxia. After readmission, the patient's condition stabilized again after four days of intensive care. He was treated with oxygen therapy, crystalloid solutions and stimulation of diuresis, antibiotic and corticosteroid therapy along with proton pump inhibitors. In contrast, the patient's condition did not require mechanical ventilation or inotropic support. This case demonstrates the need for ongoing education of medical personnel to prevent such cases in the future.

Za vrijeme liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) bolesnicima se učestalo postavljaju intravaskularni kateteri te se u oko tri četvrtine bolesnika u JIL-u postavi središnji venski kateter (SVK), dijalizni kateter ili arterijski kateter<sup>1–4</sup>. Razlozi za postavljanje središnjeg venskog katetera između ostalog uključuju mogućnost primjene infuzijskih otopina, vazoaktivnih lijekova, parenteralne prehrane kao i praćenje hemodinamskih parametara<sup>5</sup>. Nadalje, kod bolesnika u kritičnom stanju koji se ne mogu samostalno hraniti prema zajedničkim smjernicama ASPEN-a (eng. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) i SCCM-a (eng. *Society of Critical Care Medicine*) iz 2016. godine preporučuje se započinjanje rane enteralne prehrane unutar 24–48 sati<sup>6</sup>. U skladu s tim, bolesnicima koji se ne mogu samostalno hraniti enteralna prehrana primjenjuje se najčešće putem nazogastrične sonde. Osim navedenih intravaskularnih katetera i nazogastričnih sondi, kod bolesnika u JIL-u susrećemo se s endotrahealnim tubusima, trahealnim kanilama te epiduralnim kateterima. Mnoštvo invazivnih pristupa i brojni pritom korišteni setovi stvaraju okolinu za moguće pogrešno spajanje konektora. Za vrijeme COVID pandemije, a zbog velikog broja hospitaliziranih bolesni-

ka, određen broj zdravstvenih djelatnika koji inače nemaju mnogo iskustva u intenzivnom liječenju sudjelovao je u liječenju bolesnika otpuštenih iz JIL-a. U takvim okolnostima, dodatno je naglašena mogućnost nastanka pogreške kod spajanja konektora te ovdje prikazujemo slučaj nenamjerne intravenske primjene enteralnog pripravka putem SVK-a na bolesničkom odjelu, a neposredno nakon otpusta iz JIL-a.

### Prikaz slučaja

Pedesetpetogodišnji bolesnik liječen je u Jedinici intenzivnog liječenja zbog akutnog i teškog oblika COVID infekcije tokom 9 dana, od čega je 7 dana bio strojno ventiliran. Za vrijeme intenzivnog liječenja, zbog potrebe za invazivnim monitoringom, kao i potrebe za dugotrajnom primjenom parenteralnih otopina i lijekova postavljen mu je središnji venski kateter u desnu unutarnju jugularnu venu te arterijska kanila

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Dželalija, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5871-6712>  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje; KBC Split;  
e-pošta: [iv.dzelalija@gmail.com](mailto:iv.dzelalija@gmail.com)

u desnu palčanu arteriju. Uz to, postavljena mu je nazogastrična sonda u svrhu primjene enteralnih pripravaka i lijekova preko nazogastrične sonde.

U vrijeme otpusta iz JIL-a bolesnik je odvojen od mehaničke ventilacije, spontanog disanja uz suplementaciju kisika preko maske sa spremnikom, hemodinamski stabilan i urednog stanja svijesti. Hranio se samostalno uz dodatak enteralnih formula (u ovom slučaju Fresubin® 2 kcal HP) visokoproteinskoj dijeti. Zbog ranije izoliranih višestruko otpornih bakterija iz hemokultura i aspirata traheje bolesnik je na odjel otpušten uz potreban nastavak parenteralne antibiotske terapije preko ranije postavljenog SVK-a.

Šest sati nakon otpusta, na odjelu je bolesniku od strane zdravstvenog osoblja nenamjerno primijenjen enteralni pripravak preko SVK-a. Odmah po primjeni dolazi do naglog pogoršanja kardiorespiratornog statusa bolesnika s tahidispnejom i preznojavanjem uz tahikardiju, hipotenziju i hipoksiju. Po dolasku anesteziologa indiciran je ponovni premještaj u JIL.

Pri ponovom prijemu u JIL bolesniku su invazivno praćeni hemodinamski parametri i oksigenacija. Primjenjene su kristaloidne otopine te je započeta empirijska antibiotska terapija. Laboratorijski nalazi ukazivali su na izraženu leukocitozu uz skretanje ulijevo i porast reaktanata upale, posebno prokalcitonina. Drugog dana boravka primjetan je bio porast kreatinina uz smanjenu diurezu zbog čega je kroz dva dana aktivno stimulirano mokrenje 20% manitolom, furosemidom i adekvatnom volumnom resuscitacijom. Radiološka snimka pluća pokazala je progresiju zasjenjenja nad desnim plućnim poljem. Plinske analize arterijske krvi cijelog vremena boravka bile su urednih vrijednosti.

Za vrijeme istog razdoblja bolesnik nije zahtijevao mehaničku potporu disanju te je bio spontanog disanja uz uredan acido-bazni status. Trećeg dana, bolesnik je premješten u JIL Klinike za unutarnje bolesti te je na dan otpusta bio urednog hemodinamskog i respiratornog statusa, kao i stanja svijesti koje se nije pogoršavalo od ponovnog prijema u JIL do otpusta. Diureza bolesnika bila je zadovoljavajuća, ali još uvijek stimulirana. U laboratorijskim nalazima još uvijek je bila prisutna leukocitoza uz visoke vrijednosti reaktanata upale.

Daljnji klinički tijek bolesnika ispratili smo do kraja boravka u JIL-u Klinike za unutarnje bolesti te je do trećeg dana boravka zabilježena potpuna normalizacija broja leukocita i vrijednosti upalnih reaktanata uz daljnje poboljšanje općeg stanja bolesnika.

### Rasprava

Enteralni pripravak primijenjen intravenski u ovom slučaju bio je Fresubin® 2 kcal HP koji se u JIL-u najčešće primjenjuje putem nazogastrične sonde.

USP (eng. *United States Pharmacopeia*) *Medication Safety Forum* 2008. godine donio je preporuke kojima je svrha smanjiti rizik od pogrešnog spajanja nastavaka za primjenu enteralne prehrane s naglaskom na sprječavanje nenamjerne primjene enteralnih pripravaka intravenskim putem<sup>7</sup>. Po istom izvješću u razdoblju od 2000. godine do 2006. godine zabilježeno je ukupno 24 incidenta nenamjerne primjene enteralnih pripravaka intravenskim putem u SAD-u. Od toga, u 8 slučajeva (33%) ishod je bio trajno oštećenje zdravlja ili smrt<sup>7</sup>. Intravenska primjena enteralnih pripravaka može dovesti do respiratorne, renalne ili jetrene insuficijencije, poremećaja koagulacijskog statusa, anafilaktičkih reakcija, sepse, mikroembolija česticama prisutnim u enteralnim pripravcima te hipersenzitivnih reakcija na iste čestice<sup>8</sup>.

U dosad objavljenim člancima klinička slika je bila vrlo slična onoj prikazanoj u našem slučaju, pa tako neposredno nakon primjene enteralnog pripravka intravenskim putem dolazi do dispneje, tahipneje i hipoksije<sup>8–11</sup>. U glavnini slučajeva dolazi do hipotenzivne reakcije uz tahikardiju<sup>8,10–12</sup>. Vrlo često reakcija je praćena rastom tjelesne temperature<sup>10–12</sup>, dok se u laboratorijskim nalazima bilježi porast reaktanata upale uz leukocitozu sa skretanjem ulijevo<sup>12</sup>, što je bilo naglašeno i u našem slučaju. Ovakva se reakcija može objasniti kombinacijom patofizioloških mehanizama, od kojih su najznačajnije mikroembolije nerazgrađenim česticama masti prisutnim u enteralnim pripravcima te hipersenzitivna reakcija organizma na prisutne makromolekule<sup>8,13</sup>. U jednom slučaju isti bakterijski uzročnik bio je izoliran iz uzoraka enteralnog pripravka primijenjenog intravenski kao iz hemokultura bolesnika te je slijedom toga i septični šok mogući patofiziološki mehanizam koji bi se uklopio u opisanu kliničku sliku<sup>12</sup>.

U dosad opisanim slučajevima korišteni su razni modaliteti liječenja, ovisno o nastaloj kliničkoj slici. Terapijski postupci sežu od mehaničke ventilacije, volumne nadoknade uz vazoaktivnu potporu, stimulacije diureze i nadomjesnog bubrežnog liječenja, antibiotske i steroidne terapije pa do plazmafereze s ciljem uklanjanja nerazgrađenih čestica<sup>10</sup>.

U ovom slučaju bolesnik nije bio mehanički ventiliran te nije bilo potrebe za vazoaktivnom potporom. Za vrijeme trajanja intenzivnog liječenja i nadzora bolesnik je bio uredne razine svijesti. Sve to ukazuje kako je u našem slučaju, u odnosu na prethodno dokumentirane, reakcija bila blaža i konačni ishod povoljniji. Bolesnik je kroz duže vrijeme primao kortikosteroidnu terapiju u sklopu liječenja teškog oblika COVID infekcije te se može nagađati da je isto imalo ublažavajući učinak na hipersenzitivnu reakciju organizma.

Prvi opisani slučaj primjene enteralnog pripravka intravenskim putem objavljen je 1972. godine u Lancetu<sup>14</sup>. Do 2006. godine opisano je još mnogo sličnih slučajeva te je u razdoblju od 1972. do 2010. godine opisano 116 slučajeva primjene enteralnog pripravka pogrešnim putem<sup>15</sup>. TJC (eng. *The Joint Commission*) izdao je 2006. godine upozorenje o pogrešnom spajanju konektora korištenih u kliničkoj praksi<sup>16</sup>, dok je uzrok u mnogo slučajeva bila prisutnost Luer konektora na linijama s različite svrhe te korištenje setova u svrhe koje za to nisu predviđene od proizvođača u kliničkoj praksi (npr. korištenje intravenskih infuzijskih setova za primjenu enteralne prehrane)<sup>7,17</sup>. Iste godine u objavi *USP Medication Safety Forum*a naglašena je potreba za inovacijom posebnih konektora koje bi se implementirale u setove za enteralnu prehranu<sup>7</sup>. Slijedom toga, 2010. godine osmišljen je standard ISO 80396 (eng. *International standards organization*) za male konektore<sup>18</sup>, u sklopu čega je osmišljen standard ISO 80396-3 koji se odnosi na konektore za enteralnu prehranu [19]. S ciljem uvođenja novih standarda na području malih konekcija u kliničku praksu 2013. godine osnovana je GEDSA (eng. *Global Enteral Device Supplier Association*) te ista organizacija nadzire tranziciju sa starih konektora na *ENfit* konektor (*ENfit* je zaštićeni naziv ISO 80396-3 standarda)<sup>20,21</sup>.

Iako je napredak na području sigurnosti enteralnih konektora hvalevrijedan i dalje je ljudski faktor bitan uzrok pogrešnog spajanja enteralne prehrane te je potrebna kontinuirana edukacija zdravstvenog osoblja s ciljem postizanja veće sigurnosti za bolesnike. Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost ljudske pogreške uključuju umor, vremenski pritisak prilikom izvršavanja zadataka, loše osvjetljenje, manjkavost edukacije i neadekvatan prijenos informacija<sup>7,17</sup>. Praktične preporuke ASPEN-a iz 2017. godine savjetuju korištenje ranije navedenog *ENfit* konektora i izbjegavanje prilagođenih rješenja u primjeni enteralne prehrane (npr. korištenja intravenskih setova u primjeni enteralne prehrane). Također, savjetuje se dvostruka provjera izvorišta svih linija prilikom odvajanja i ponovnog spajanja konektora za enteralnu prehranu, rad u dobro osvjetljenim uvjetima te adekvatan prijenos informacija prilikom premještanja bolesnika s jednog odjela na drugi, odnosno ponovna provjera svih spojeva<sup>22</sup>.

### Zaključak

Nenamjerna primjena enteralne prehrane intravenskim putem događaj je koji nije teško pronaći u literaturi, a procjenjuje se da opisani slučajevi čine manji dio stvarnog broja neželjenih događaja<sup>7,17</sup>. Makromolekule prisutne u pripravcima za enteralnu prehranu primijenjene intravenski dovode do naglog kliničkog pogoršanja bolesnika s mogućim zatajenjem rada

brojnih organa sa smrtnim ishodom kao krajnjom posljedicom. Klinička slika uzrokovana je kompleksnim patofiziološkim mehanizmima od kojih su vodeći: mikroembolije uzrokovane makromolekulama te hipersenzitivna reakcija organizma<sup>8,13</sup>. Zbog velikog broja bolesnika u kliničkoj praksi koji primaju enteralnu prehranu te ozbiljnih posljedica uzrokovanih primjenom enteralnih pripravaka intravenskim putem u posljednjih 10 godina napravljen je veliki napredak na području tehničkih inovacija s ciljem sprječavanja pogrešnih spajanja enteralne prehrane. Ipak, ljudska pogreška ostaje bitan uzročni čimbenik u nastanku ovakvih događaja te ovaj slučaj pokazuje kako je potrebna stalna edukacija zdravstvenog osoblja s ciljem prevencije sličnih događaja.

### LITERATURA

1. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J i sur. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):118. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4.
2. Timsit JF, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K i sur. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):742–759. doi: 10.1007/s00134-018-5212-y.
3. Günther SC, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C i sur. Complications of intravascular catheters in ICU: definitions, incidence and severity. A randomized controlled trial comparing usual transparent dressings versus new-generation dressings (the ADVANCED study). *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1753–1765. doi: 10.1007/s00134-016-4582-2.
4. Timsit JF, L'Hériteau F, Lepape A, Francois A, Ruckly S, Venier AG i sur. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med*. 2012; 38(10):1662–72. doi: 10.1007/s00134-012-2645-6.
5. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. *J Anesth*. 2020;34(2):167–186. doi: 10.1007/s00540-019-02702-9.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C i sur; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863.
7. Guenter P, Hicks RW, Simmons D, Crowley J, Joseph S, Croteau R i sur. Enteral feeding misconnections: a consortium position statement. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34(5): 285–92, 245. doi: 10.1016/s1553-7250(08)34035-5.
8. Döring M, Brenner B, Handgretinger R, Hofbeck M, Kerst G. Inadvertent intravenous administration of maternal breast milk in a six-week-old infant: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014;7:17. doi: 10.1186/1756-0500-7-17.

9. Sen I, Raju RS, Vyas FL, John P, Sitaram V. Inadvertent central venous infusion of enteral feed: a case report. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(8):W1–2. doi:10.1308/147870808X303164.
10. Ong BC, Soo KC. Plasmapheresis in the treatment of inadvertent intravenous infusion of an enteral feeding solution. *J Clin Apher*. 1997;12(4):200–1. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1997)12:4<200::aid-jca9>3.0.co;2-e.
11. Malone M, Aftahi S, Howard L. Inadvertent intravenous administration of an elemental enteral nutrition formula. *Ann Pharmacother*. 1993;27(10):1187–9. doi: 10.1177/106002809302701005.
12. Stellato TA, Danziger LH, Nearman HS, Creger RJ. Inadvertent intravenous administration of enteral diet. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8(4):453–5. doi: 10.1177/0148607184008004453.
13. Ulicny KS Jr, Korelitz JL. Multiorgan failure from the inadvertent intravenous administration of enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989;13(6):658–60. doi: 10.1177/0148607189013006658.
14. Wallace JR, Payne RW, Mack AJ. Inadvertent intravenous infusion of milk. *Lancet*. 1972;1(7763):1264–6. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90984-1.
15. Simmons D, Symes L, Guenter P, Graves K. Tubing misconnections: normalization of deviance. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(3):286–93. doi: 10.1177/0884533611406134.
16. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, USA*. Tubing misconnections--a persistent and potentially deadly occurrence. *Sentinel Event Alert*. 2006;(36):1–3.
17. Staebler S. Enteral feeding misconnections in the NICU: a continuing patient safety threat. *Adv Neonatal Care*. 2013; 13(6):447–53. doi: 10.1097/ANC.0000000000000032.
18. *ISO Small Bore Connectors Working Group*. ANSI/AAMI/ISO 80369-1:2010. Small Bore Connectors for Liquids and Gases in Healthcare Applications—Part 1: General Requirements. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2011.
19. *ISO Small Bore Connectors Working Group*. ANSI/AAMI/ISO 80369-3:2015. Small Bore Connectors for Liquids and Gases in Healthcare Applications—Part 3:Enteral Nutrition. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 2016.
20. Guenter P, Cusack M. Misconnections and the emergence of enteral nutrition connectors for patient safety. *Infusion*. 2020;26(5):26–9.
21. *GEDSA Communications Committee and Board of Directors*. Safe Enteral Connectors: Years of Effort that Support the Need for a U.S. Regulatory Mandate. March 15, 2019. Available from: [http:// stayconnected.org/wp-content/up loads/ 2019/03/GEDSAWhite-Paper-2019.pdf](http://stayconnected.org/wp-content/uploads/2019/03/GEDSAWhite-Paper-2019.pdf)
22. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A *i sur*. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(1):15–103. doi: 10.1177/0148607116673053.